

## ANDRÉ GRATIA

(1893-1950)

1932

**A**NDRÉ-LÉON-EDOUARD GRATIA est né à Saint-Gilles, Bruxelles, le 8 juillet 1893<sup>(1)</sup>. Sa famille paternelle, originaire de Virton, comptait plusieurs praticiens de la médecine vétérinaire <sup>(2)</sup> et son père, Gustave Gratia <sup>(3)</sup>, docteur en médecine vétérinaire (1878) et docteur en médecine, chirurgie et accouchements (1881), s'était fixé à Bruxelles. Après avoir fait un séjour de plusieurs mois à Paris, pour s'initier aux doctrines et aux méthodes de Louis Pasteur (1882), il poursuivit une brillante carrière de savant et de professeur (1883) à l'Ecole de médecine vétérinaire de l'Etat, à Cureghem. Il fut d'ailleurs directeur puis recteur (1919-1925) de cette institution. Il fut aussi membre titulaire (1902) et président (1918) de l'Académie royale de médecine de Belgique (après avoir été correspondant, 1892) ainsi que correspondant étranger de l'Académie de médecine de Paris (1921).

C'est dans ce milieu, certes tout particulièrement favorable à l'éclosion et au développement d'une vocation de chercheur, plus particulièrement de microbiologiste et de médecin, que se déroulent l'enfance

---

<sup>(1)</sup> Les publications d'André Gratia sont citées intégralement, celles parues de 1913 à 1935 dans le volume III, *Faculté de médecine*, pp. 367-372, de l'ouvrage : *Liber memorialis. L'Université de Liège de 1867 à 1935*, Gembloux, 1936, celles parues après 1935 à la fin de la présente notice. Elles sont groupées, dans les deux cas, sous deux rubriques : notes publiées dans les *Comptes rendus de la Société de biologie* d'une part, communications et mémoires publiés dans d'autres périodiques d'autre part. La numérotation des travaux est continue dans chaque groupe. Les chiffres figurant entre crochets dans le texte renvoient au premier groupe lorsqu'ils sont précédés de la lettre B, au second s'ils ne le sont pas. Les références B1 à B77 et 1 à 35 sont citées dans le *Liber memorialis* de 1935.

<sup>(2)</sup> Notamment son grand-père et un de ses deux oncles, l'autre étant docteur en médecine, chirurgie et accouchements.

<sup>(3)</sup> P. RUBAY, *Bull. Acad. roy. méd. Belg.*, 1939, 4, p. 262.

et l'adolescence d'André Gratia. Il accomplit brillamment ses études primaires et moyennes à l'Athénée communal de Saint-Gilles puis, en 1910, il prend inscription à l'Université libre de Bruxelles pour y commencer ses études de médecine. Dès les années de candidature, il fréquente le laboratoire de physiologie. Son travail de recherche original, entrepris sous l'égide des professeurs Demoor et De Meyer, y est fructueux : il se traduit par la publication, en 1913 et 1914, de quatre communications [1, 2, 3, 4]. Elles portent sur un problème tout particulièrement complexe, resté jusqu'à ce jour encore objet de controverses aussi nombreuses que passionnées, la coagulation du sang.

Mais la première guerre mondiale, qui survient alors, interrompt pour quatre longues années les études et les travaux scientifiques d'André Gratia. Médecin auxiliaire dans un hôpital du front, il fait vaillamment son devoir et conquiert la croix de guerre et huit chevrons de front. Durant cette période, au cours de laquelle il n'aura l'occasion de publier qu'un travail sur la transfusion sanguine [5], il noue d'amicales relations avec bon nombre des médecins qui l'entourent et que le charme de sa personnalité attire irrésistiblement. Recueillons ici le témoignage de l'un d'entre eux, le professeur Henri Fredericq <sup>(4)</sup>, recteur honoraire de notre Université : « ... Sa gaieté, sa jeunesse, son ardeur au travail, son insouciance répandaient autour de lui la bonne humeur. Bien qu'occupant un rang peu élevé dans la hiérarchie militaire, il était pour ses camarades plus âgés comme un pôle d'attraction. Car d'emblée, sa droiture, sa franchise, sa vivacité, le raffinement de son esprit et l'étendue de sa culture séduisaient ceux qui l'approchaient. »

La tourmente passée, André Gratia reprend ses études médicales. Il est proclamé docteur en médecine, chirurgie et accouchements, avec la plus grande distinction, en octobre 1919. Il poursuit aussi ses travaux originaux sur la coagulation du sang [B 4, B 5, B 6, B 10, B 11, 6, 8] en se ralliant à la théorie de Bordet et Delange. Encouragé et conseillé par Jules Bordet qui présente ses premières communications à la Société belge de biologie, il se penche plus particulièrement sur l'activité coagulante du staphylocoque (B 1, B 2, B 3, B 8, B 9, B 12, 9), découverte par L. Loeb en 1903 puis par Mûch en 1908 <sup>(5)</sup>, et, arrivant à la conclusion que l'agent microbien responsable est différent de la thrombine et agit par un tout autre mécanisme qu'elle, il propose [B 7] de le nommer staphylocoagulase. Cette appellation est universellement adoptée depuis lors.

---

<sup>(4)</sup> H. FREDERICQ, *Rev. Univ. Bruxelles*, 1950-1951, n° 3/4.

<sup>(5)</sup> J. LOEB, *J. med. Res.*, 1903-1904, 10, p. 407 ; H. MÛCH, *Biochem. Zeitsch.*, 1908, 14, p. 143.

C'est sans doute à la suite de ses contacts avec J. Bordet que Gratia, préparé par son père, fut amené à prendre une connaissance étendue de l'œuvre de Louis Pasteur qui devait marquer profondément sa personnalité et influencer fortement sa démarche intellectuelle. Il admirait chez Pasteur, en effet, cette capacité d'analyse puis de synthèse qui lui permettait de structurer une expérience pour qu'elle soit cruciale, cette habileté technique à l'exécuter de telle sorte que ses résultats fussent irréfutables, cette opiniâtreté à défendre son point de vue, envers et contre tous, lorsqu'il était convaincu de posséder une vérité. Ce faisant, il rendait d'ailleurs hommage à des qualités qu'il devait développer chez lui-même au plus haut degré.

Les premiers travaux d'André Gratia lui valent d'être lauréat du prix Glüge en 1919. De plus, les ayant exposés et défendus sous forme d'une thèse, il obtient, en janvier 1920, après une leçon publique sur l'anaphylaxie [7], le grade scientifique de docteur spécial en sciences physiologiques de l'U.L.B.

Après avoir séjourné pendant quelques mois à l'Institut Pasteur de Paris, dans le service de C. Delezenne, il obtient le titre de *Fellow* de la *Rockefeller Foundation* et se rend aux Etats-Unis en octobre 1920. Pendant une année, il travaillera au *Rockefeller Institute for Medical Research* de New York, dans le service de S. Flexner et, notamment, avec P. A. Levene [14]. Cependant, attiré par la forte personnalité de Jacques Loeb, il fréquente volontiers son laboratoire où il se lie d'une amitié profonde avec son assistant, J. H. Northrop, et, par la même occasion, avec un intime de ce dernier, le bactériologiste P. de Kruif. L'influence de ces hommes remarquables n'est pas à négliger. Ses contacts avec Loeb et Northrop persuadent Gratia de l'importance des données quantitatives en biologie. Ils lui font pressentir le rôle majeur que physique et chimie joueront bientôt dans ce domaine. Gratia reviendra d'ailleurs plus tard chez Northrop, lorsque la virologie cherchera de solides fondations dans la physico-chimie. Par ailleurs, c'est de Kruif, sans doute, rêvant déjà son livre, *Microbe Hunters* <sup>(6)</sup> — ouvrage que Gratia admirait à tel point qu'il envisagea plus tard d'en publier une traduction française — qui lui aura sans doute montré Pasteur sous un jour plus humain que celui de demi-dieu auquel nous a habitués une certaine tradition, qui l'aura incité à se pénétrer des « précurseurs » du génial fondateur de la théorie des germes. Et ceci nous explique comment Gratia fut souvent amené, plus tard, à se poser les problèmes les plus actuels en se référant à une perspective résolu-

---

<sup>(6)</sup> P. H. DE KRUIF, *Microbe Hunters*. Harcourt, Brace and Co. Inc., New York, 1926.

ment historique, à fonder aussi très largement son enseignement sur une analyse critique de l'histoire de la bactériologie (<sup>7</sup>).

Mais, dans l'immédiat, l'influence la plus nette du séjour à l'Institut Rockefeller est de provoquer une transformation du physiologiste jusqu'alors voué aux problèmes de la coagulation du sang, en un bactériologiste. Gratia y étudie surtout, en effet, des phénomènes de bactériophagie qu'il dénomme d'ailleurs, en accord avec les vues théoriques de Bordet et Ciuca, autolyse microbienne transmissible. Or, de Kruif (<sup>8</sup>) vient de terminer ses brillantes recherches sur les variations des *Pasteurella* et les non moins remarquables observations d'Arkwright (<sup>9</sup>) sur un phénomène identique affectant les *Salmonella* viennent de paraître. Rien d'étonnant à ce que les travaux de Gratia portant sur le principe lytique du bacille du côlon mettent tout particulièrement en évidence le rôle sélecteur qu'il exerce lorsqu'il agit sur une population microbienne hétérogène [B 13 à B 17, B 19, 10, 12, 13].

Ses observations les plus importantes à cette époque portent toutefois sur un sujet différent. Mais elles trouvent leur origine, toute accidentelle, dans son intérêt passager, et en quelque sorte secondaire, pour les variations microbiennes. Comme il l'a rappelé lui-même [22], son collègue P. K. Olitsky, désireux de lui rendre service, lui signale un jour l'existence d'un mémoire traitant des variations chez les méningocoques, paru en 1915 dans *The Lancet*. Mais il ne se souvient plus du nom de son auteur. C'est en cherchant ce travail que Gratia découvre un article de Twort (<sup>10</sup>) dont le titre : *An Investigation on the Nature of Ultramicroscopic Viruses*, retient son attention. Il le lit et acquiert la conviction que le phénomène décrit par Twort en 1915 n'est qu'un des aspects possibles de la bactériophagie décrite deux ans plus tard par d'Hérelle (<sup>11</sup>). Il répète aussitôt, en les étendant, les expériences de Twort et il isole ainsi, de la lymphe vaccinale de New York, le premier bactériophage actif sur le staphylocoque [11] en même temps qu'il démontre expérimentalement l'identité fondamentale de la transformation vitreuse de Twort et de la bactériophagie découverte par d'Hérelle. A ce même moment, et indépendamment de Gratia, Bordet et Ciuca (<sup>12</sup>),

(<sup>7</sup>) Martin Arrowsmith, le personnage imaginaire du célèbre roman de Sinclair Lewis, aurait été construit par la magistrale fusion de traits de caractères pris sur le vif chez quelques savants réels par P. H. de Kruif qui a effectivement documenté le romancier sur les milieux scientifiques. A. Gratia serait l'un des « modèles » de cette figure composite.

(<sup>8</sup>) P. H. DE KRUIF, *J. Experim. Med.*, 1921, 33, p. 773 ; 1922, 35, p. 561.

(<sup>9</sup>) J. A. ARKWRIGHT, *J. Pathol. Bacteriol.*, 1920, 23, p. 358 ; 1921, 24, p. 36.

(<sup>10</sup>) F. W. TWORT, *The Lancet*, 1915, n° 2, 1241.

(<sup>11</sup>) F. d'HÉRELLE, *C. R. Acad. sci. (Paris)*, 1917, 165, p. 373.

(<sup>12</sup>) J. BORDET et M. CIUCA, *C. R. Soc. biol.*, 1921, 84, p. 745.

ayant reçu un tirage à part du travail de Twort, concluaient, eux aussi, à l'identité des deux phénomènes, sans juger nécessaire d'en donner une preuve expérimentale directe.

La lecture du mémoire de Twort devait être déterminante pour l'avenir scientifique d'André Gratia, car le problème de la nature des virus, et des bactériophages en particulier, devenu dès ce moment son principal souci et l'objet essentiel de son activité, restera au centre de ses préoccupations toute sa vie. A plusieurs reprises, cependant, ses recherches sur ce sujet principal seront le point de départ d'investigations dans des domaines variés, prenant parfois une extension considérable. Elles se développeront comme une plante vigoureuse qui, par de vivaces stolons, donne naissance à des individus secondaires. Ceux-ci, non moins luxuriants que la plante mère, peuvent paraître indépendants si leur origine, non directement évidente, reste méconnue. Ainsi, l'œuvre presque entière d'André Gratia, quelque complexe et diversifiée qu'elle puisse paraître à première vue, nous semble, au contraire, posséder une unité profonde et dériver harmonieusement de l'évolution d'une démarche expérimentale et intellectuelle visant à répondre à la question : Que sont les bactériophages, et, par extension, que sont les virus ?

La contribution personnelle de Gratia aux problèmes de la coagulation est pratiquement terminée lorsqu'il a montré que la staphylocoagulase est présente dans les cultures de staphylocoques dissoutes par son bactériophage. Il réfute ainsi l'objection que le microbe concentrerait simplement dans son intimité, où elles seraient protégées, « les traces d'oxalate calcique qui sont solubles et les traces de cytozème et de sérozyme qui auraient échappé à nos méthodes d'extraction » [B 18]. Il ne publiera plus que deux notes sur la coagulation, respectivement en 1926 [B 47] et en 1931 [27]. Mais son intérêt pour cette question ne s'est pas éteint, car il confiera successivement à ses disciples, R. Vanbreuseghem<sup>(13)</sup>, puis P. Fredericq<sup>(14)</sup>, l'étude de l'action coagulante des microbes et plus particulièrement celle de la staphylocoagulase.

En outre, il adoptera volontiers la coagulation du sang comme un modèle pour mieux asseoir, par analogie — « L'analogie. C'est elle qui aide le plus le savant et le philosophe »<sup>(15)</sup> — sa conception du moment en ce qui concerne la nature des bactériophages. Ainsi, dès 1922, défendant à Glasgow, au congrès de la *British Medical Association* [16],

(13) R. VANBREUSEGHEM, *C. R. Soc. biol.*, 1934, 115, p. 1237 ; 116, pp. 344, 650.

(14) P. FREDERICQ, *Arch. intern. physiol.*, 1942, 52, p. 73 ; *Acquisitions récentes sur la coagulation du sang*. Desoer, Liège, 1946.

(15) A. DAUDET, *Carnets inédits*, Ed. Rencontre, Lausanne, 1966, p. 136.

l'interprétation de J. Bordet selon laquelle le bactériophage serait un produit microbien, vraisemblablement de nature enzymatique, il montre que la reproduction en série de cet agent, au cours du processus de bactériolyse, n'est pas une preuve de sa nature vivante puisqu'aussi bien la thrombine, substance inanimée, peut, elle aussi, être indéfiniment reproduite en série au cours du phénomène de la coagulation. Mais, en 1937, il revenait sur cette question avec P. Fredericq [B 95]. Devenu partisan de l'idée que les bactériophages sont des virus, c'est-à-dire des êtres vivants autonomes et exogènes, capables de parasiter des bactéries dont ils assurent éventuellement la dissolution, Gratia veut combattre les vues de Stanley <sup>(16)</sup> selon lesquelles le virus de la mosaïque du tabac est une protéine d'origine végétale dont la reproduction se ferait par autocatalyse, de manière analogue à celle qui régit l'activation du trypsinogène en trypsine par la trypsine elle-même. Et ceci amène Gratia à reprendre sa comparaison de 1922. Mais pour en dégager, cette fois, ce qui se cache de fallacieux sous une analogie par trop superficielle. — « Presque toutes nos démarches intellectuelles, presque tous nos raisonnements sont fondés sur des analogies, et presque toutes les analogies sont fausses <sup>(17)</sup>. » — Lorsqu'on déclenche, avec du fibrin-ferment *humain*, la coagulation dans le premier d'une série de tubes contenant du plasma stable de poule, le liquide recueilli par défibrination du caillot de ce premier tube est certes capable de provoquer la coagulation du plasma dans le tube suivant et ainsi de suite, indéfiniment. Il y a formation en série du fibrin-ferment. Mais il s'agit de fibrin-ferment de *poule* et non de fibrin-ferment *humain*. Au contraire, lorsqu'on introduit un certain bactériophage (ou un virus) chez un microbe sensible déterminé qu'il dissout (chez une plante sensible qu'il rend malade), c'est ce même bactériophage (ou virus) qui est reproduit en série avec toutes ses caractéristiques propres, notamment son caractère antigénique spécifique, l'hôte aux dépens duquel il est régénéré ne lui imprimant aucune marque de sa propre individualité.

Nous avons ainsi montré comment, en consacrant quelque 26 notes et mémoires à la coagulation du sang, sujet qu'il avait sans doute accueilli sur le conseil de ses maîtres, André Gratia avait trouvé sa voie d'élection. Nous avons aussi souligné que cet imposant portique, introduction à l'essentiel de son œuvre, ne lui est point devenu totalement étranger après avoir rempli cette fonction. Il est resté, au contraire, une source féconde d'idées originales qui resurgissent, çà et là, adaptées aux préoccupations de l'heure.

<sup>(16)</sup> W. M. STANLEY, *Phytopathol.*, 1936, 26, p. 305.

<sup>(17)</sup> J. PELSENEER, *L'évolution de la notion de phénomène physique des primitifs à Bohr et Louis de Broglie*. Office de publicité, Bruxelles (s. d.), p. 42.

Rentré des Etats-Unis, André Gratia commence en 1921 sa carrière universitaire à l'U.L.B. Mais ce n'est pas au service de physiologie où il a, jusqu'à présent, travaillé, c'est au département de bactériologie de Jules Bordet dont il devient le chef de travaux. Il est d'ailleurs, l'année suivante, promu au rang d'agrégé. Toutefois, c'est dans les laboratoires de l'Institut Pasteur du Brabant, dont J. Bordet, professeur à l'U.L.B., assume la direction, que vont tout d'abord se poursuivre ses recherches.

C'est ainsi que se nouent entre lui et Désiré Jaumain, assistant à l'Institut Pasteur, les liens d'une amitié solide à l'épreuve du temps. Tantôt en collaboration avec lui, tantôt seul, Gratia poursuit, comme il était naturel, l'étude du bactériophage staphylococcique rapporté de New York. Gratia et Jaumain soulignent à nouveau [B 20] les similitudes fondamentales qui existent entre la lyse transmissible du bacille du côlon (phénomène de d'Hérelle) et la transformation vitreuse du staphylocoque (phénomène de Twort). Mais ils montrent aussi que les principes lytiques en cause dans chacun de ces cas sont distincts, notamment en ce qui concerne leur thermolabilité et leur spécificité antigénique [B 21], opposant ainsi à la théorie d'un unique *Bacteriophagum intestinale* défendue par d'Hérelle, la démonstration d'une pluralité des agents lytiques. Ayant réussi à élargir le spectre d'action de leur staphylophage, en l'adaptant par des passages répétés sur des souches appropriées de staphylocoques, ils envisagent son utilisation à titre thérapeutique chez l'animal d'expérience d'abord, chez l'homme ensuite [B 23, B 43, 15].

Au cours de ses essais de protection du cobaye par le bactériophage, Gratia constate que les lésions consécutives à l'introduction d'un staphylocoque dans la peau n'apparaissent pas si l'animal a préalablement reçu une injection de bactériophage ou d'autolysat staphylococcique, ou même simplement de bouillon de culture. Cette constatation l'amène à mettre en doute la théorie de l'immunité locale élaborée par A. Besredka [B 31] et à réaliser diverses expériences pour confirmer son opinion [B 33, B 35, B 36, B 37, B 44, B 45].

Il met en évidence des phénomènes de variation d'un coliphage, puis établit sa véritable complexité en montrant qu'il est constitué de deux principes lytiques distincts, agissant différemment sur les divers variants microbiens qui apparaissent dans la culture sensible [B 28, B 29, B 30, 18, 36].

Il s'efforce aussi d'isoler d'autres staphylophages en mettant en œuvre des techniques variées [B 22]. Les ayant obtenus, il démontre, avec Jaumain et de Namur [B 24, B 25, B 26], qu'ils sont antigéniquement distincts les uns des autres, d'une part, du staphylocoque qui les produit, d'autre part. Il souligne leur autonomie qui se traduit par le fait qu'un staphylophage donné conserve son individualité quelle que

soit la souche bactérienne aux dépens de laquelle il a été régénéré. S'il se refuse à accepter cette constatation comme un argument décisif en faveur de l'origine exogène et du caractère parasitaire du « virus » bactériophage, s'il offre même une explication des faits compatible avec la théorie de l'origine endogène et de la nature enzymatique du « principe lytique », on peut cependant penser que c'est à ce moment que sa foi en la théorie de son maître a été ébranlée. Il conclut prudemment, en tout cas : « Il appartiendra à des expériences ultérieures de décider laquelle des deux interprétations est exacte. »

La note qu'il présente quelques mois plus tard à la Société belge de biologie, en collaboration avec M<sup>lle</sup> Loïs de Kruif — sœur de l'ami qu'il s'est fait à l'Institut Rockefeller — témoigne que le doute est entré dans son esprit. Jusqu'à présent, en effet, ses expériences n'ont pas été délibérément structurées pour répondre à une question telle que : Les phénomènes de bactériophagie doivent-ils être attribués à un virus autonome, parasite, venu de l'extérieur ou, au contraire, à un principe lytique inanimé qui, produit caractéristique de la bactérie malade elle-même, est capable d'induire cette même maladie chez un germe sain ? Tout ce que l'on peut constater, c'est qu'il souligne, chaque fois qu'il le peut, et non sans force d'ailleurs, la compatibilité de ses résultats expérimentaux, obtenus en réponse à des questions variées, avec la théorie de l'autolyse transmissible, l'argument sérieux que parfois même ils représentent en sa faveur. Mais la note de janvier 1923 est bien différente. Encore que la question qu'elle se proposait certainement de résoudre n'y soit pas posée de façon explicite, on ne peut manquer de la sentir présente. Inexprimée, elle est, cependant, sous-jacente. Sans elle, en effet, la portée même de la recherche entreprise nous échappe. Les auteurs se demandent simplement si la limite d'activité d'une préparation de bactériophage que l'on dilue progressivement est liée à une *concentration* minimale ou, au contraire, à une *quantité absolue* minimale de l'agent lytique. Peut-on imaginer que l'exécution d'une telle expérience ait été envisagée sans l'admission préalable des postulats suivants : un virus, comme une bactérie, est doué d'autoreproductibilité et ses effets pourront donc être constatés à partir d'un individu isolé unique, qu'il se trouve dans un grand ou dans un petit volume (à la condition, bien entendu, qu'il y rencontre un hôte adéquat puisqu'il s'agit d'un parasite), par contre, un enzyme lytique, comme tout autre enzyme, ne peut altérer son substrat spécifique de façon décelable que s'il atteint une certaine concentration. Quoi qu'il en soit, l'expérience montre que la limite de l'activité d'un bactériophage que l'on dilue en série, dépend de la quantité absolue de matériel introduite dans la culture sensible et non de sa concentration. L'omission d'une justification de l'expérience entreprise, l'absence de conclusion, donnent à

penser que le résultat obtenu n'était pas celui qu'on attendait — sans doute pour porter un coup mortel à la théorie du bactériophage-virus — et, qu'en outre, une interprétation compatible avec la théorie jusqu'alors favorisée ne fut pas trouvée. La perplexité de Gratia devait être grande pour qu'il termine son texte d'une manière qui lui est si peu habituelle : « Tels sont les faits curieux que nous avons observés ; comme ils sont susceptibles de plusieurs interprétations parmi lesquelles il nous est encore impossible de choisir, nous nous contenterons aujourd'hui de les signaler sans autres commentaires » [B 27].

Pour assurer une plus grande clarté à notre exposé, nous prendrons un peu de liberté avec l'ordre strictement chronologique et examinerons maintenant des observations publiées par Gratia en 1925 [B 41] qui devaient être lourdes de conséquences lointaines. Les faits sont simples : le filtrat de culture d'un certain bacille du côlon (V) retarde le développement en bouillon et empêche la croissance sur gélose nutritive (à l'exception de quelques rares colonies résistantes) d'une autre souche ( $\phi$ ) de la même espèce. La similitude avec le comportement d'un *coli* lysogène est évidente et c'est elle d'ailleurs qui force l'attention de Gratia. Mais il ne peut s'agir de lysogénie, car l'agent diffusible responsable du phénomène — le principe V — n'est pas régénéré comme l'est un bactériophage. Il est, d'autre part, remarquablement stable, même à température élevée, il traverse la cellophane et il ne paraît pas être antigénique.

Les détails expérimentaux relatifs à ce phénomène d'isoantagonisme entre souches de *B. coli* sont rapportés dans un mémoire, rédigé dès 1926, mais dont les circonstances n'ont permis la publication qu'en 1932 [30]. Gratia est frappé par la ressemblance qui existe entre les images obtenues sur gélose nutritive après ensemencement de bactéries sensibles mélangées soit à un bactériophage dilué, soit à une petite quantité de *coli* V. Dans le premier cas, on observe les plages vierges de d'Hérelle, dans le second des taches claires très semblables, mais centrées chacune par une minuscule colonie de *coli* V. « Si le *coli* V était suffisamment petit pour traverser les filtres et échapper à nos yeux, la ressemblance serait plus frappante encore, les taches qu'il forme seraient identiques aux taches de bactériophage. Il n'est donc pas impossible que ces dernières soient réellement des colonies de virus comme le pense d'Hérelle. » Toutefois, Gratia n'est pas encore prêt à abandonner la théorie de l'autolyse transmissible. Il imagine aussitôt une interprétation des plages vierges du bactériophage compatible avec l'idée que ce dernier est un produit de sécrétion bactérien et différente de celle qu'il a proposée jadis [B 16]. Pour étayer son hypothèse, il procède à une étude comparative directe des conditions de production du principe V par le *coli* V d'une part, du bactériophage par le *coli* lysogène

Lisbonne d'autre part. Dans les deux cas, le rendement est d'autant meilleur que les conditions sont plus favorables au développement rapide et abondant du germe producteur. Cette relation avec l'intensité du métabolisme paraît être en faveur de l'idée que, dans les deux cas, on a affaire à un produit d'origine microbienne.

Gratia n'arrive cependant pas à se convaincre pleinement lui-même : « Mais il reste un fait fondamental qui, dans mon esprit, suggère d'une façon obsédante l'idée d'un virus. » C'est le fait, indiscutable, de l'autonomie des bactériophages par rapport à leurs hôtes bactériens, notion qu'il a contribué à établir par ses travaux sur les staphylophages et qui vient d'être retrouvée pour les phénomènes de lysogénisation.

Au terme de son étude sur l'isoantagonisme des *coli* V et  $\phi$ , tout entière axée sur les analogies existant entre ce phénomène et la bactériophagie, Gratia conclut ainsi : « Et voici donc le bactériophage placé entre deux comparaisons défendables, celle d'une sécrétion microbienne d'une part, et celle d'un virus filtrable d'autre part. Il n'existe, à mon sens, aucune démonstration réellement cruciale qui permette de les départager ; nous sommes réduits à un conflit de vraisemblances. Oserait-on dire que ces deux comparaisons ne sont pas contradictoires et peuvent être conciliées ? Oserait-on supposer que le bactériophage puisse être à la fois une forme vivante autonome et une sécrétion cellulaire ? » Nos connaissances sur la nature des virus en général, et des bactériophages en particulier, se sont certes précisées depuis que ces lignes ont été écrites, mais elles ne sont nullement en désaccord avec cette conclusion.

Après avoir ainsi joué un rôle important dans l'évolution de ses idées sur la nature des bactériophages, l'isoantagonisme des *coli* découvert par Gratia devait connaître un développement autonome d'un très grand intérêt.

En effet, réétudié beaucoup plus tard comme un cas d'antibiose par Gratia et Fredericq [B 116, 64], le principe V s'est révélé n'être qu'un exemple, parmi bien d'autres, d'une catégorie d'antibiotiques très particuliers, les colicines — ou plus largement même les bactériocines — qui, dans certains cas d'ailleurs, ne sont pas sans présenter d'étroites affinités avec des bactériophages <sup>(18)</sup>.

A l'époque où il découvre le principe V, la première en date des colicines, Gratia était par ailleurs attaché à un autre problème, également né de ses observations sur la bactériophagie, également destiné à prendre un développement autonome considérable dans ce même

---

(18) P. FREDERICQ, *Rev. belge pathol. méd. expériment.*, 1948, 19, suppl. 4, pp. 1-109 ; *Ergeb. Mikrobiol. Immunitätsf. experim. Ther.*, 1963, 37, p. 114.

domaine de l'antibiose. Il s'agit de la mycolyse dont il poursuivait l'étude depuis 1923.

Si la non-régénération du principe lytique à partir de bactéries en phase de repos — et *a fortiori* tuées — s'explique sans grandes difficultés quelle que soit la nature qu'on lui attribue, il est par contre malaisé d'interpréter son inactivité sur les germes morts dès que l'on admet sa nature enzymatique. Cette considération amène Gratia à se demander s'il est bien certain que la bactériophagie ne peut se manifester qu'aux dépens de germes placés dans des conditions qui permettent leur développement. Il a incidemment observé, en effet, que certains staphylophages, suffisamment dilués, ne provoquent la lyse bactérienne qu'après une longue période d'incubation, c'est-à-dire à un moment où toute multiplication des germes a cessé.

Avec M<sup>lle</sup> Bernice Rhodes, il montre tout d'abord [B 32] qu'un staphylophage peut effectivement lyser de vieilles cultures au stade de repos, des suspensions non proliférantes et même des suspensions de germes tués par chauffage à 60 °C. Toutefois, deux mois plus tard [B 34], et ultérieurement encore [19, B 48], les auteurs renient cette dernière assertion. Ils ont constaté, en effet, que la dissolution par le bactériophage des corps staphylococciques tués est inconstante et lente. Mais il suffit d'introduire dans la suspension, en même temps que le bactériophage, un petit nombre de staphylocoques vivants pour que la lyse se manifeste avec régularité et de façon beaucoup plus rapide. Contrairement à ce que l'on pourrait croire, le rôle des staphylocoques vivants n'est pas d'assurer une régénération du principe lytique, car, si l'on opère en milieu non nutritif — en eau physiologique, par exemple — ou dans des conditions où le staphylocoque ne peut se développer — suspension en bouillon mais en tube scellé <sup>(19)</sup>, par exemple — la dissolution des corps chauffés est régulièrement obtenue après simple addition de quelques staphylocoques vivants, sans qu'il soit nécessaire d'introduire du bactériophage. Le rôle de ce dernier, dans l'expérience initiale, était simplement de s'opposer à la multiplication des rares germes vivants, fortuitement présents ou volontairement introduits, qui aurait évidemment masqué la dissolution des bactéries tuées. La conclusion de ces expériences est double. D'une part, un résultat négatif : comme leurs devanciers, Gratia et Rhodes déclarent qu'ils n'ont pu obtenir la lyse par le bactériophage de germes tués par chauffage. D'autre part, un résultat positif, un fait nouveau : dans certaines conditions, des staphylocoques vivants sont capables de désintégrer les corps tués par la chaleur d'autres staphylocoques. C'est l'isophagie staphylococcique.

---

(19) D. JAUMAIN, *C. R. Soc. biol.*, 1922, 87, p. 790.

Le parti que Gratia va tirer de la découverte de ce phénomène dont l'importance semble, à première vue, bien réduite et qui n'est observé, après tout, que comme la rectification d'une expérience antérieure entachée d'une erreur technique, source d'une conclusion erronée, est à proprement parler stupéfiant.

Tout d'abord il l'interprète : « Le microbe vivant a trouvé dans l'émulsion microbienne un milieu de culture ; il s'y est développé en dissolvant les cadavres des microbes tués. Cette lyse nous apparaît dès lors comme un simple phénomène de nutrition, d'autophagie microbienne... » [B 34]. Mais ensuite, et surtout, il en étend la signification : « Persuadé que ce phénomène d'isophagie des staphylocoques morts par les staphylocoques tués n'était pas contingent, mais avait au contraire une portée générale et qu'il était une manifestation de la destruction microbienne qui doit se produire à la surface du globe pour que le cycle de l'azote s'y complète... » — et passe aussitôt à la vérification expérimentale de son hypothèse — « ... je recherchai, avec l'aide de Sara Dath, si, en exposant des boîtes de Petri d'eau gélosée contenant des émulsions épaisses de microbes morts ou même vivants, nous ne trouverions pas dans l'air ambiant ou dans l'eau des microorganismes particulièrement adaptés à la destruction microbienne » [20].

Utilisant la gélose microbienne, milieu sélecteur et révélateur des germes bactériolytiques, Gratia et Dath mettent en évidence, non pas à la suite d'une observation de pure chance, mais après l'avoir délibérément et rationnellement recherchée, l'existence de germes bactériolytiques dans la nature. Ceux qu'ils isolent le plus souvent sont des représentants du genre *Streptothrix*, considéré à l'époque comme appartenant au groupe des champignons, mais mieux connu aujourd'hui sous le nom de *Streptomyces* et généralement rattaché aux bactéries. Ils rapprochent leurs observations de celles qui, au même moment, amenaient I. Schiller à développer sa conception de l'antagonisme provoqué [B 38]. Ils signalent eux-mêmes que R. Lieske, dans une volumineuse monographie consacrée aux *Strahlenpilze*, a décrit avant eux, en 1921, la dissolution en gélose de bactéries, tuées par la chaleur ou le chloroforme, sous l'influence de diverses souches de *Streptothrix* préalablement isolées [B 42].

Mais Gratia et Dath vont beaucoup plus loin [B 39, B 40, B 46]. Ils obtiennent la dissolution, par des *Streptothrix* ou par leurs filtrats de culture, de suspensions bactériennes, vivantes ou tuées selon le cas, en milieu liquide. Ils peuvent ainsi conclure que la lyse est attribuable à un agent diffusible, probablement un ferment. Ils suspectent même l'existence de plusieurs ferments bactériolytiques de spécificités différentes sur la base des variations d'activité quantitatives et qualitatives observées d'un filtrat à l'autre. Ils constatent surtout que les suspensions

bactériennes dissoutes, bien que très pauvres en protéines, conservent néanmoins une puissante activité antigénique alors qu'elles paraissent être moins toxiques pour l'animal que les suspensions microbiennes correspondantes intactes.

Ceci devait conduire Gratia à utiliser un peu plus tard les bactéries dissoutes par un *Streptothrix* — ce qu'il appelle mycolysat — dans un but de thérapeutique chez l'homme, éventuellement d'ailleurs en association avec le bactériophage correspondant [20, 26, 34].

Dans une des notes publiées avec Sara Dath [B 39] on lit ceci : « D'une culture contaminée de charbon et complètement clarifiée, nous avons retiré une variété de *Penicillium glaucum* dissolvant la bactériodie charbonneuse. » Des amis trop zélés et insuffisamment informés — parfois peut-être quelque peu malicieux ? — ont voulu voir dans ce fait brièvement exposé, et qui ne devait connaître aucun lendemain, une découverte de la pénicilline quatre ans avant sa naissance officielle que l'on date du mémoire de Fleming, paru en 1929. Nous nous sommes toujours refusé, pour notre part, à donner à cette observation une importance excessive. C'est ailleurs, et sur un plan bien plus fondamental, que nous situons le mérite de pionnier original qu'a joué notre maître dans le domaine de l'antibiose<sup>(20)</sup>. Qu'il partageait d'ailleurs notre façon de voir, ressort indiscutablement de la lecture des remarquables conférences qu'il fit en 1948 au micro de l'Institut national de radiodiffusion et qui furent publiées en volume [71]. Mais je crois utile de verser au dossier un document supplémentaire inédit, cette phrase que j'extraits d'une lettre adressée le 28 janvier 1946 au Dr J. F. Fulton, du département de physiologie de *Yale University*, qui, dans un article consacré à l'histoire de la pénicilline, faisait allusion aux travaux de Gratia et Dath : « When I resumed work, in 1929, my active strain of *Penicillium* was lost and ... Penicillin just discovered by Fleming. As the latter is a friend of mine and as my observation, although anterior, was not a contribution of enough importance to the knowledge of Penicillin itself, I never wanted to make any claim of priority in the discovery of Penicillin. » Position sage et réfléchie, d'autant plus justifiée d'ailleurs que, nous le savons à présent, bien des substances antibiotiques, éventuellement bactériolytiques, distinctes des pénicillines, peuvent être produites par des moisissures qu'un examen superficiel pourrait faire dénommer *Penicillium glaucum*. Elle rejoint d'ailleurs celle qu'exprimait Sir Alexander Fleming le 19 octobre 1946 lors de la séance inaugurale de Radio-Universitaire : « ... but for circumstance, he (A. Gratia) might well have been the discoverer of Penicillin... The

<sup>(20)</sup> M. WELSCH, *Bruxelles méd.*, 1945, 25, p. 197 ; *Le Scalpel*, 1956, 109, p. 1181 ; *Méd. Hyg.*, 1957, 15, p. 320.

mould which he had might have been *Penicillium notatum* and the active substance might have been penicillin, but, as the culture was not preserved, we shall never know » <sup>(21)</sup>.

L'observation du *Penicillium* ramenée à ses justes proportions, il reste que la découverte et l'étude de l'antagonisme des *coli*, de l'isophagie des staphylocoques, des activités bactériolytiques des actinomycètes et d'autres microorganismes, apportaient de multiples raisons susceptibles de réveiller et de stimuler puissamment l'intérêt pour ce problème, ancien et récurrent, de l'antibiose et de ses applications pratiques. Les microorganismes sur lesquels Gratia attirait plus particulièrement l'attention à ce point de vue étaient alors relativement peu connus. Ils devaient ultérieurement se révéler comme les plus intéressants producteurs d'antibiotiques. Comment pourrait-on ne pas voir dans les travaux du pionnier les précurseurs immédiats de ceux qui nous ont donné les pénicillines, la streptomycine, puis les autres antibiotiques ?

Mises à part les observations relatives aux applications thérapeutiques qui paraissent entre 1930 et 1934 [B 49, 20, 26, 34], Gratia ne publiera plus que deux notes sur la mycolyse, l'une, en 1930, avec M<sup>lle</sup> J. Alexander [B 53], l'autre, en 1939, avec nous [B 105]. Dans ce dernier cas il s'agit d'une utilisation de la mycolyse pour résoudre un problème soulevé par le bactériophage. A partir de 1935, Gratia nous a confié la mission de creuser davantage les problèmes soulevés par les Actinomycètes bactériolytiques, en même temps, d'ailleurs, que la préparation des mycolysats destinés à la thérapeutique, car il conserva toujours sa confiance à ce type de vaccin. Le développement de nos recherches, puis de celles de notre collaborateur, le professeur associé J. M. Ghuysen, à qui nous avons nous-même ultérieurement confié ce sujet d'étude, a progressivement abouti à l'isolement d'une série d'enzymes — dont certains sont bactériolytiques — du plus grand intérêt pour l'étude de la structure des bactéries et des virus <sup>(22, 23)</sup>.

C'est au moment où Gratia vient de se pencher sur les phénomènes de bactériolyse et de découvrir l'isoantagonisme des *coli* qu'un événement tragique vient brutalement interrompre son activité. Une maladie grave l'éloigne en effet du laboratoire et le condamne au repos absolu pendant de nombreux mois.

<sup>(21)</sup> A. FLEMING, *Rev. méd. Liège*, 1947, 2, p. 73.

<sup>(22)</sup> M. WELSCH, *Rev. belge pathol. méd. expér.*, 1947, 18, suppl. 2, pp. 1-315 ; *Bull. Acad. roy. méd. Belg.*, 1960, 25, p. 117 ; *J. Gener. Physiol.*, 1962, 45, suppl., 115 ; *Pathol. Bactériol.*, 1966, 29, p. 571.

<sup>(23)</sup> J. M. GHUYSEN, *Arch. intern. physiol.*, 1957, 65, p. 173 ; J. L. STROMINGER et J. M. GHUYSEN, *Science*, 1967, 156, p. 213.

Lorsqu'en 1929, guéri, il peut se remettre au travail, les nouveaux locaux de la Faculté de médecine de l'U.L.B. sont disponibles et c'est là, non plus à l'Institut Pasteur, qu'il va s'installer. On imagine aisément l'effort prodigieux qui dut être nécessaire pour lui permettre de rétablir le contact avec les multiples questions complètement abandonnées depuis plus de deux ans. Il y réussit, cependant, au-delà de toute espérance. Son assistance [21] au premier congrès de microbiologie à Paris, en juillet 1930, où d'Hérelle nie encore l'identité de la bactériophagie et du phénomène de Twort, l'amène à revenir sur cette question [B 50, 22]. Ceci l'entraîne dans une polémique, parfois acerbe [24, 25], qui se terminera en sa faveur après « arbitrage » de Flu et Renaux<sup>(24)</sup>. Simultanément, il recherche de nouveaux staphylophages encore, montre, une fois de plus, leur pluralité et leur autonomie et, soulignant leurs origines variées, arrive à la conclusion qu'un bactériophage déterminé se rencontre dans la nature là où le microbe sensible correspondant séjourne avec prédilection [B 51, 23]. A l'occasion de ces travaux, il montre aussi, avec W. Mutsaers<sup>(25)</sup>, que le sérum normal protège spécifiquement les staphylocoques dorés — mais non les blancs — contre le bactériophage [B 52]. Enfin, comme nous l'avons déjà vu, c'est durant cette période encore qu'il met au point la thérapeutique par les mycolysats [B 49, 20, 26] et qu'il publie le mémoire détaillé sur le principe V [30].

Mais ce n'est pas tout, car, « frappé par les intéressantes démonstrations de Shwartzman au premier congrès de microbiologie », il décide de se mettre à l'étude du phénomène connu sous le nom de Shwartzman. Dans une série de 16 publications, parues entre 1931 et 1933, il rapporte, avec R. Linz<sup>(26)</sup>, les nombreuses expériences réalisées pour établir les relations qui existent entre ce phénomène et celui de Sana-relli d'une part, l'anaphylaxie, d'autre part [B 54 à B 65, B 67, 28, 29, 31]. Ces travaux l'amèneront à rechercher, avec le chirurgien O. Gilson, la cause de certains accidents post-opératoires, attribués au catgut, en mettant au point les modalités de leur production expérimentale chez l'animal [B 66, 32, 33]. Reprises en un mémoire publié en 1938 [42], ces recherches sur : *Le phénomène d'Arthus au catgut, cause insoupçonnée d'adhérences post-opératoires* leur vaudront le prix Edouard Laborie 1937.

Cette incursion, magistrale, dans le domaine de l'immunologie constitue en fait le seul « hors-d'œuvre » — oh combien substantiel — qui, dans l'ensemble des travaux de Gratia, ne semble se rattacher en rien à sa ligne de pensée dominante.

(24) P. C. FLU et E. RENAUX, *Ann. Inst. Pasteur*, 1932, 48, p. 15.

(25) Aujourd'hui professeur ordinaire à l'U.L.B.

(26) Aujourd'hui professeur extraordinaire à l'U.L.B.

Et nous voici arrivés à un nouveau tournant de sa carrière dont l'importance ne fut certes pas négligeable pour lui et qui, en tout cas, fut considérable pour notre *Alma Mater*. Le professeur Ernest Malvoz ayant atteint l'âge de l'éméritat en 1932, notre Faculté proposa d'attribuer à André Gratia une partie des nombreux enseignements qui devenaient ainsi vacants, à savoir : le cours de bactériologie, y compris les éléments de parasitologie.

L'Université de Liège n'était d'ailleurs pas seule à manifester la haute estime que le monde savant éprouvait pour l'œuvre déjà réalisée par Gratia. C'est en février 1933, en effet, que l'Académie de médecine de Rome lui décerne le titre de membre correspondant étranger, et, en novembre de cette même année que l'Académie royale de médecine de Belgique l'accueille en qualité de correspondant régnicole. Un peu plus tard, en 1935, il recevra le prix Joseph Schepkens.

Gratia commence officiellement sa carrière à Liège le 9 octobre 1932, d'emblée avec rang de professeur extraordinaire à titre honorifique. Il sera promu à l'ordinariat en juillet 1934. La leçon inaugurale de son cours [37], qu'il ne prononça que le 26 octobre 1933, est consacrée à une esquisse de l'histoire de la bactériologie avant Louis Pasteur. Il y annonce que les leçons suivantes retraceront l'œuvre de Pasteur puis celles de ses continuateurs. Il justifie l'importance qu'il accorde à l'histoire de la science en soulignant l'action éminemment éducatrice qu'elle peut exercer sur l'étudiant, sur le chercheur et même, tout simplement, sur l'homme. « Si je crois devoir vous exposer aussi longuement l'histoire de la bactériologie, c'est que je voudrais vous placer devant les problèmes aujourd'hui résolus, tels que nous nous trouvons à présent devant les énigmes nouvelles, afin que vous discerniez bien, d'entre les voies tortueuses par où la science chemine pour atteindre la vérité, celles qui sont fallacieuses et stériles et celles qui sont fécondes et sûres. Je voudrais que nous revivions ensemble les heures héroïques où les notions fondamentales de la bactériologie ont été dégagées de l'obscurité par des hommes qui brûlaient d'un feu ardent. Puissent ces exemples vous inspirer une même ardeur, un même désir, celui d'apporter au patrimoine commun chacun votre part, si modeste soit-elle, chacun votre part de certitude. »

La nécessité de s'adapter au milieu universitaire liégeois qui vient de l'accueillir, les lourdes charges nouvelles qu'il doit assumer, ne ralentissent guère l'activité scientifique de Gratia. Il organise son laboratoire et met au point un enseignement remarquable. A partir de janvier 1935, lorsque E. Malvoz abandonnera la direction de l'Institut provincial d'hygiène et de bactériologie, qu'il avait créé pour assurer l'exécution des analyses bactériologiques, parasitologiques, sérologiques, etc., intéressant la santé publique, Gratia acceptera de prendre la direction d'une

des sections, à réorganiser sous le nom de Service provincial de bactériologie. Cependant, durant les premières années de son séjour à Liège, il ne dispose que d'un nombre réduit de collaborateurs, heureusement très dévoués.

En s'installant à Liège, Gratia n'a pas abandonné l'étude du problème qui l'a passionné jusqu'alors, mais il croit nécessaire de l'aborder par une voie nouvelle, à première vue quelque peu détournée [35]. Le choix entre une interprétation qui fait du bactériophage un virus exogène et une autre qui en fait une autolysine bactérienne endogène lui paraît impossible. Car « tout argument invoqué en faveur d'une théorie peut aussitôt être interprété avec plus ou moins de facilité par l'autre et l'on s'éternise ainsi devant un dilemme sans issue. J'ai pensé que, pour en sortir, il fallait précisément sortir la question du terrain où l'on tourne ainsi en rond et la porter sur un autre terrain similaire. »

Ce terrain propice, il le trouve chez les virus des plantes dont il va s'occuper seul d'abord, puis avec la collaboration de Paul Manil<sup>(27)</sup>, assistant à l'Institut agronomique de l'Etat de Gembloux.

Etudiant par la méthode sérologique — réactions de neutralisation et de précipitation — diverses plantes — tabac, pomme de terre — atteintes de maladies caractéristiques expérimentalement transmissibles en série par des filtrats et, par conséquent, attribuées à des virus — les mosaïques entre autres — il montre qu'à chaque virose correspond un antigène spécifique distinct, totalement étranger au végétal normal, qui ne se rencontre que dans les tissus renfermant l'agent pathogène transmissible et qui conserve ses caractères propres, même après passage chez des hôtes différents [B 68, B 69, B 72, B 89]. Il retrouve donc, pour les virus des plantes, comme antérieurement pour les bactériophages, les notions de pluralité et d'autonomie. De même que les bactériophages stimulent initialement la multiplication bactérienne, ainsi les virus des plantes excitent souvent la prolifération cellulaire : observation qui non seulement complète l'analogie, mais permet encore, rapprochée de l'activité des virus oncogènes, d'évoquer l'hypothèse d'une origine virale du cancer [B 71].

Gratia et Manil montrent que la méthode sérologique ne s'applique cependant pas avec un égal succès à tous les virus des plantes [B 77]. Ils mettent en évidence l'existence de viroses complexes dans lesquelles des virus associés exercent une action pathogène synergique [B 74, B 75], comparable, une fois de plus, à des phénomènes analogues antérieurement relevés à propos de bactériophages. Enfin, l'antigène caractéris-

---

(27) Aujourd'hui professeur ordinaire à la Faculté agronomique de l'Etat, Gembloux.

tique de l'agent pathogène, et non du végétal sensible, se retrouve chez les plantes apparemment saines, mais qui sont « porteuses » de virus ainsi que le montre l'inoculation de filtrats de leurs tissus à des variétés sensibles [B 70] : situation tout à fait analogue à celle des cultures de bactéries lysogènes. Or, la transposition au premier cas cité de l'interprétation que les partisans de la théorie endogène donnent du second — à savoir la sécrétion d'un principe lytique agent d'antagonisme microbien — paraît bien difficile [35] : « comment imaginer que, pour exercer un problème antagonisme végétal, une plante sécrète dans l'intimité de ses tissus un agent physiologique qui aurait des propriétés antigéniques entièrement distinctes de celles de ses propres cellules, agent physiologique qui ne se transmettrait pas à la descendance par les graines et qui, pour exercer sa fonction au loin, doit passer par l'intermédiaire d'insectes chez lesquels il subit une période d'incubation souvent prolongée ». Et ceci amène la conclusion : « Etant donné le complet parallélisme existant entre le problème du bactériophage et celui du virus des plantes, toute conception, pour être exacte, doit être valable pour l'un comme pour l'autre. Or, comme nous venons de le voir, seule la conception exogène résiste à la confrontation. »

Voici donc Gratia rallié à la conception exogène des bactériophages [39]. Comme il l'écrira lui-même [45] : « après tempêtes et marées, nous abordions enfin au havre de la certitude ». Mais, cette certitude laborieusement acquise ne lui donnait cependant pas le repos car, pour la conserver, il fallait montrer que les faits nouveaux, au fur et à mesure de leur découverte, ne venaient pas la remettre en question.

Or, à ce moment, une opinion dont l'origine n'est pas toute récente se répand progressivement, aussi bien à propos des bactériophages que des virus des plantes, à savoir : que les entités en cause seraient des produits, respectivement du microorganisme et du végétal, doués de continuité génétique et transmissibles, en quelque sorte des gènes.

Gratia et Manil estiment qu'un virus de plante ne peut être assimilé à un gène de cette dernière qui aurait rompu ses liens de coordination, comme l'ont suggéré Duggar et ses collaborateurs<sup>(28)</sup>, car le virus, ne passant pas dans les graines, n'est pas héréditairement transmis. De plus, son élimination des organes floraux n'est en rien liée aux phénomènes de différenciation des cellules sexuelles, mais n'exprime qu'un phénomène de spécificité tissulaire du parasite. Ces faits sont d'ailleurs vrais encore, même pour les plantes « porteuses de virus » dont les descendants, obtenus par semis, ne possèdent plus l'antigène virulent et

---

(28) B. M. DUGGAR et J. L. KARRER, *Ann. Missouri Bot. Garden*, 1921, 8, p. 343 ; B. M. DUGGAR et J. K. ARMSTRONG, *ibid.*, 1923, 9, p. 191.

peuvent être infectés expérimentalement par le virus introduit de l'extérieur par inoculation [B 79, B 81, B 83, 48].

Quant à l'interprétation proposée par E. Wollman<sup>(29)</sup>, selon laquelle le bactériophage serait un facteur lysogène héréditaire, le déterminant génétique transmissible d'une mutation létale, Gratia la rejette sur la base des observations expérimentales suivantes. Le pouvoir lysogène peut être conféré à un germe qui ne le possédait pas si on le met en présence du bactériophage produit par une souche lysogène de la même espèce [B 82]. Un germe lysogène peut manifester brusquement une sensibilité extrême au bactériophage qu'il produit lui-même, phénomène qui est dû à une mutation affectant la virulence du bactériophage sans altérer sa spécificité antigénique [B 84, B 85, B 86]. En outre, Gratia ne peut reproduire certaines des expériences sur lesquelles Wollman fonde son interprétation [B 78, B 105, 40]. C'est en exécutant ces recherches qu'il met au point sa remarquable technique de la « double couche » de gélose pour le dénombrement des bactériophages [B 80, 41, 56]. Adoptée aujourd'hui dans tous les laboratoires où l'on s'occupe de bactériophagie, elle a représenté un progrès décisif pour l'étude quantitative précise de ce phénomène. On peut certes déplorer que le nom d'André Gratia ne lui soit pas associé d'une façon constante.

D'un autre côté, la cristallisation du virus de la mosaïque du tabac par Stanley<sup>(30)</sup>, suivie de découvertes similaires pour d'autres virus de plantes<sup>(31)</sup>, vient apporter, juste à ce moment, des arguments faciles à exploiter en faveur de la théorie endogène. Ces travaux introduisent aussi les méthodes de la physico-chimie en virologie. Gratia va chercher dans l'ultra-centrifuge à air comprimé de Henriot et Huguenard un outil qui lui permettra, espère-t-il, de trouver une ligne de démarcation entre particules de virus et molécules protéiques. Il consacre beaucoup de temps à la mise au point de cet appareil [B 87, B 88, 47] au moyen duquel il obtient effectivement la sédimentation et la purification de divers bactériophages [B 76, 38, B 91], puis, avec Manil, celles de virus des plantes [B 92]. A titre comparatif, il procède, avec divers collaborateurs, à des essais de sédimentation de plusieurs autres matériaux biologiques : le virus de la vaccine avec H. Plotz [B 97], et surtout des agents

(<sup>29</sup>) E. et E. WOLLMAN, *C. R. Soc. biol.*, 1925, 93, p. 1568 ; 1935, 119, p. 47 ; 1936, 122, p. 190 ; *Ann. Inst. Pasteur*, 1925, 39, p. 789 ; 1927, 41, p. 883 ; 1929, 43, p. 359 ; 1932, 49, p. 41 ; 1936, 56, pp. 137, 316 ; *Bull. Inst. Pasteur*, 1928, 26, pp. 1, 49 ; 1932, 34, p. 945.

(<sup>30</sup>) W. M. STANLEY, *Science*, 1935, 81, p. 644 ; 1936, 83, pp. 85, 828 ; *Phytopathol.*, 1935, 25, p. 922 ; 1936, 26, p. 305.

(<sup>31</sup>) F. C. BAWDEN et N. W. PIRIE, *Brit. J. Experim. Pathol.*, 1938, 19, p. 251.

qui ne sont certainement pas des virus : substances bactéricides du sérum normal de lapin [B 96], agglutinines, sensibilisatrices et alexine des sérums hémolytiques [B 93] avec L. Goreczky [44], staphylotoxine et anti-staphylotoxine avec P. Nélis [B 99, B 100]. Avec Manil encore [B 94], il étudie la purification, par ultra-centrifugation et cristallisation, d'un virus de la mosaïque du tabac volontairement contaminé au moyen d'un bactériophage. Il s'agit de voir si ce dernier n'accompagnera pas les cristaux qui, dès lors, pourraient être non pas le virus de la mosaïque lui-même, mais un produit chimique inerte cristallisable entraînant le virus. Les résultats obtenus ne permettent toutefois pas de confirmer cette hypothèse de travail. Enfin, avec J. Basset, M. Machebœuf et P. Manil [43], il montre que, si certains virus de plantes se comportent vis-à-vis des hautes pressions comme certains bactériophages et virus d'animaux, d'autres, par contre, se comportent comme des enzymes ou des toxines.

Au terme de ces investigations, cependant, sa conviction que les virus sont des parasites exogènes n'est pas ébranlée. Dans l'article : *Nature des ultravirus* qu'il rédige pour le traité : *Les ultravirus des maladies humaines* de C. Levaditi et P. Lépine [46], étendant une comparaison qu'il a déjà esquissée antérieurement [35], il présente le problème des virus comme « le problème de la génération spontanée qui recommence à l'ultime échelon, semble-t-il, de l'échelle des êtres vivants ». Il conclut que les virus, dont les bactériophages ne sont qu'un exemple particulier, se conforment exactement aux principes pastoriens de la théorie des germes. S'il se refuse à admettre avec Wollman que, sous le nom de virus, on englobe d'une part des « inframicrobes » exogènes et d'autre part des facteurs héréditaires endogènes, il veut bien croire que les virus, « particules initiales de la phylogenèse », aient de nombreuses analogies avec les gènes, « particules initiales de l'ontogenèse ». Parmi eux, les uns seraient des parasites pathogènes — par exemple les bactériophages lytiques — d'autres, des parasites indifférents, d'autres encore, des parasites « avantageux », conférant à leur hôte une propriété qui lui peut être utile : virulence, pouvoir hémolytique, toxinogénèse. Mais, dans tous les cas, la cellule à laquelle un virus est associé manifeste un caractère antigénique additionnel nouveau. Il écrira, plus clairement, dans la deuxième édition du traité, parue en 1948 [72], que les virus les plus simples sont peut-être « réduits au point de n'être plus constitués que de leur seul gène <sup>(32)</sup> » ; il n'en resterait pas moins que celui-ci serait un gène de parasite ».

---

(<sup>32</sup>) Il faut entendre « génome » plutôt que « gène ».

Dans le courant de cette année 1938, Gratia fait un second voyage aux Etats-Unis, en qualité d'*Advanced Fellow* de la C.R.B. Il se rend à l'Institut Rockefeller de Princeton dans le service de J. H. Northrop qui, après s'être intéressé aux enzymes, se penche à présent sur les bactériophages et la lysogénie. Il y rencontre aussi W.N. Stanley et de nombreux autres virologues. A son retour, il fait un crochet assez inattendu par Saint-Genis-Laval (Rhône) afin de prendre contact avec A. Paillot, spécialiste bien connu des viroses des insectes. Il lui est apparu, en effet, que ce type de virus, plus faciles à manier que ceux des animaux supérieurs, lui permettrait sans doute de consolider encore les fondements de la théorie exogène.

Rentré à Liège, il transforme le laboratoire qui, depuis quelques années, était rempli de mortiers où l'on broyait des tissus végétaux, en un véritable élevage de vers à soie, grâce aux feuilles du mûrier planté naguère dans le jardin de l'Institut de physiologie par Léon Fredericq. En collaboration avec Paillot, il isole, par centrifugation différentielle, les polyèdres et les minuscules granules qui se rencontrent dans le sang des vers à soie atteints de grasserie, et il montre que ces matériaux sont antigéniques et présentent une spécificité différente de celles des granules extraits de vers normaux<sup>(33)</sup>, d'une part, des polyèdres et des corps élémentaires isolables à partir d'autres chenilles atteintes de viroses diverses, d'autre part. Les mêmes techniques qui avaient démontré la pluralité et l'autonomie des bactériophages puis des virus des plantes apportent donc des informations identiques au sujet des virus des insectes [B 101, B 102, 49, 50].

Afin d'obtenir un matériel aussi convenable que possible pour ses tentatives de concentration par centrifugation, puis de purification par moyens chimiques, Gratia a dû isoler un grand nombre de bactériophages et examiner leur comportement vis-à-vis des acides, des sels, etc. C'est ainsi qu'il a montré l'existence de bactériophages très divers en ce qui concerne la morphologie des plages vierges qu'ils produisent. Certains sont extrêmement envahissants, cette propriété s'expliquant, au moins dans certains cas [B 103], par un degré réduit de fixation aux corps microbiens. D'autres donnent des taches qui s'entourent, soit d'une couronne de transformation vitreuse, soit d'un halo au niveau duquel l'aspect de la culture a fortement changé. Elle a, par exemple, perdu son irisation caractéristique, le phénomène étant attribuable à la diffusion d'une lysine, distincte du phage mais produite par lui, qui digère un constituant bactérien superficiel [B 90]. Les bactériophages

---

<sup>(33)</sup> A côté de celles d'A. Claude (*Science*, 1940, 91, 77), ces recherches annoncent déjà le développement que prendra bientôt l'analyse des cellules par centrifugation fractionnée.

se différencient aussi très fort les uns des autres par leur tolérance pour l'acidité. Toutefois, celle-ci peut être conditionnée par la nature et la concentration des électrolytes présents [B 98]. Ces derniers peuvent éventuellement empêcher la fixation du bactériophage sur les germes. Dès lors, leur emploi judicieux permet d'obtenir, par mise en suspension épaisse de cultures sur gélose, des préparations de titre très élevé [B 104]. Les ions alcalins sont toxiques pour divers phages et leur nocivité est atténuée en présence d'ions alcalino-terreux [B 106, B 107, B 108, 54].

En 1939, Gratia reçoit le prix Helme pour l'ensemble de son œuvre et fait un troisième voyage aux Etats-Unis, cette fois en qualité de *Special Fellow* de la C.R.B. Il l'a relaté en détails [53]. Après avoir donné quelques conférences à l'Université d'Ann Arbor et visité diverses institutions de l'Est, il participe au troisième congrès international de microbiologie à New York. Il y communique l'ensemble de ses recherches sur l'ultracentrifugation [51] et discute, à propos des travaux de son assistante, M<sup>me</sup> Demelenne-Jaminon<sup>(34)</sup>, sur la résistance bactérienne au principe V<sup>(35)</sup>, le problème général de son mécanisme [52] : adaptation ou sélection de mutants préexistants ? A cette question, qui avait déjà retenu son attention à propos de la résistance des germes aux bactériophages et du rôle de ces derniers dans les variations microbiennes [B 15, B 16, B 19, B 30, 10, 12, 13, 18], il répond : « adaptation by passive selection of preexisting variants is the only fact to be proven beyond any doubt ». Quelques années plus tard, la controverse entre la théorie de l'adaptation physiologique et celle de la mutation suivie de sélection devait connaître une nouvelle importance, et prendre parfois une allure passionnée, à propos de la résistance aux antibiotiques. Son Ecole devait y défendre, dès le début, la thèse de la mutation<sup>(36)</sup>.

Mais, tandis que le congrès se déroule, les troupes nazies ont envahi la Pologne et déclenché la seconde guerre mondiale. Rentré à Liège après des pérégrinations inattendues, Gratia ne peut s'y remettre au travail que pour quelques mois, car voici le 10 mai 1940 et notre pays, à son tour, victime du carnage et de l'occupation ennemie.

Après un bref séjour en France, où Gratia s'était rendu, avec ceux de ses collaborateurs qui ne pouvaient être mobilisés, dans l'espoir d'offrir les services de son laboratoire aux autorités civiles ou militaires une fois le front stabilisé, il doit cependant rentrer à Liège car on ne

---

<sup>(34)</sup> Aujourd'hui chef du Laboratoire de biologie médicale de l'hôpital des Anglais.

<sup>(35)</sup> G. DEMELENNE-JAMINON, *C. R. Soc. biol.*, 1940, 133, p. 440.

<sup>(36)</sup> M. WELSCH, *Bull. Acad. roy. méd. Belg.*, 1950, 15, p. 454 ; *Antib. Chemoth., Progr.*, 1955, 2, p. 4 ; *Septième Congr. intern. biol. clin.*, Rome, 1966, *Relaz.*, Ed. C.P.I., pp. 9-28.

reverra pas ces hôpitaux militaires qui, en 1914-1918, juste derrière la ligne de feu, avaient bénéficié de la présence d'une élite médicale.

Les innombrables difficultés matérielles qui, conséquences de l'occupation, surgissent sans cesse, tant au laboratoire que dans la vie privée, de même que, plus tard, sa participation à des activités de résistance, freinent inévitablement, mais sans les arrêter complètement toutefois, les travaux de recherche de Gratia.

Pendant cette période troublée, il rapportera à l'Académie royale de médecine les travaux effectués par ses collaborateurs depuis 1935, en vue d'améliorer les techniques de recherche du bacille diphtérique dans les cas aigus et chez les porteurs de germes [57]. Toutefois, c'est essentiellement encore le problème de la nature des virus qui retient son attention. Dans un premier mémoire, il retrace l'histoire des observations qui ont fermement établi les notions de pluralité et d'autonomie des bactériophages [55]. Dans un deuxième [56], après avoir rappelé les résultats déjà acquis par application aux bactériophages de méthodes physico-chimiques diverses, il décrit en détail les procédés qu'il a personnellement mis au point pour obtenir en quantité suffisante, concentrer et titrer ce matériel biologique. Ce sont, en bref, la récolte de phage en abondance, et déjà concentré, à partir de cultures sensibles ensemencées sur des disques de cellophane posés sur une gélose nutritive ; la stérilisation de ce matériel par les vapeurs de chloroforme ; sa concentration par ultra-centrifugation ; son titrage approximatif d'orientation par la méthode des stries et son dosage précis par le procédé, déjà décrit [B 80, 41], de la double couche. Toutes ces techniques sont aujourd'hui tellement bien entrées dans la pratique courante que le nom de celui qui les a mises au point n'est même plus cité dans les traités qui les recommandent, moins encore par les chercheurs qui les utilisent.

Dans un troisième mémoire, enfin, Gratia communique les observations de E. Ruska qui, à Berlin, a pu décrire, grâce au microscope électronique, divers bactériophages provenant de Liège, indirectement obtenus d'un bactériologiste bâlois, H. Fuchs [58]. Ses images confirment, de façon directe, les notions de pluralité et d'autonomie déjà bien établies par des moyens indirects. On comprend que Gratia, rappelant l'inanité de ses démarches pressantes et répétées pour faire aboutir un développement de la microscopie électronique en Belgique, notamment en proposant qu'une aide efficace soit accordée à L. Marton, regrette amèrement « le manque de foi et d'audace, la timidité » des commissions scientifiques consultatives où devraient siéger « ceux qui, par leurs réalisations, ont fait preuve de leur esprit libéral et entreprenant » ainsi que davantage de jeunes ayant les qualités requises. Et de soulever aussitôt le problème, toujours d'une angoissante actualité, du recrutement des chercheurs d'élite : « Evitons pour l'Université que,

faute de pouvoir tenir en réserve assez d'éléments d'élite pour, tout à la fois, en pourvoir suffisamment l'industrie et s'en réserver pour elle-même le nombre nécessaire à l'accomplissement de sa mission supérieure, elle se trouve un jour réduite au rang secondaire d'école professionnelle, condamnée à recruter son cadre dans la médiocrité ». En quelques lignes, il esquisse déjà les principes d'une solution dont il proposera un peu plus tard le plan détaillé [61]. Les autorités académiques devaient s'en souvenir lorsqu'elles créèrent, grâce au Patrimoine, les mandats d'associés de l'Université (1958), prélude à l'institution officielle des fonctions de professeur et chargé de cours associés (1960).

L'intérêt de Gratia pour les problèmes généraux intéressant sa Faculté et l'Université tout entière, bien connu d'ailleurs par ses fréquentes et opportunes interventions aux réunions de Faculté et au Conseil académique, se manifeste tout particulièrement à cette époque, sans doute parce que les difficultés de travail au laboratoire lui laissent plus de répit, mais aussi parce que, selon l'ordre établi par la tradition, il assume successivement, en 1939-1940 et 1940-1941, les fonctions de secrétaire puis de doyen de la Faculté. Plus d'une règle dont il fut le promoteur restent, aujourd'hui encore, appliquées en notre Faculté où elles font, en quelque sorte, jurisprudence.

Reprenant l'étude expérimentale des bactériophages qui font des taches envahissantes [B 103], Gratia observe que l'extension de la lyse est contrecarrée par addition au milieu d'un sucre fermentescible, à moins que l'on n'empêche une trop forte acidification [B 109]. Il constate aussi que certains sucres, bien que non fermentés, peuvent favoriser la lyse. Mais surtout, il découvre qu'un sucre, non fermentescible dans les conditions normales, est cependant fermenté là où la culture est soumise à l'action du bactériophage et manifeste d'ailleurs une croissance hypertrophique [B 110] qui, reconnue longtemps auparavant [B 13], lui avait déjà suggéré l'existence d'analogies entre viroses et cancer [B 71]. Gratia reprendra avec P. Fredericq, quelques années plus tard, l'étude de cette curieuse stimulation de la fermentation du lactose par les bactériophages chez divers entérobactériacées [B 121, B 122]. Ensemble, ils montrent que ce phénomène, non rare, mais très spécifique, n'est observé que si l'on met en présence un bactériophage et une bactérie qui se conviennent mutuellement. Cette dernière doit en outre nécessairement appartenir à l'un des types d'entérobactériacées susceptibles de ne fermenter le lactose qu'après une période d'incubation prolongée, activité qui est attribuable à l'apparition, plus ou moins tardive, puis au développement, plus ou moins rapide, de mutants actifs sur ce sucre. L'effet stimulant du bactériophage ne peut toutefois s'interpréter comme une sélection de tels mutants. Il s'agit de la stimulation temporaire, par un mécanisme non élucidé, d'une activité biochimique

préexistant en réalité à l'état de trace chez chacun des individus de la population microbienne. Dans un mémoire rapportant leurs observations en détail — et qui devait être la dernière publication portant la signature d'André Gratia [79] — ils démontrent [au moyen d'une élégante technique de diffusion à travers une zone de gélose vierge — infranchissable pour certains phages [B 90], mais non tous —, contenant ou non une lame de cellophane — que certains phages peuvent traverser [B 73], mais non d'autres], que la stimulation est bien due, en ordre principal au bactériophage lui-même, mais que, parfois aussi, les produits de la lyse peuvent intervenir dans le même sens à titre accessoire.

La fermeture de l'Université libre de Bruxelles par l'autorité allemande amène J. Brachet et R. Jeener à chercher temporairement refuge au laboratoire de microbiologie de Liège. De là naît une collaboration qui permet à Gratia de porter le problème qu'il avait à cœur depuis si longtemps sur le terrain de la biochimie. En effet, la présence d'acides nucléiques dans les virus commence à être reconnue et l'importance de leur rôle chez tous les êtres vivants est déjà pressentie. Jeener, Gratia, Brachet et Manil montrent que le virus de la mosaïque du tabac, soumis à l'action d'une ribonucléase purifiée, perd son infectivité. Par contre, ni la ribonucléase ni la thymonucléase purifiées n'inactivent aucun des quatre bactériophages examinés à ce point de vue [B 114]. Brachet et Gratia établissent la présence des acides ribo- et thymonucléique dans les corps de Guarnieri de la vaccine et montrent que la composition de ces derniers diffère de celle de la chromatine, du nucléole et du cytoplasme de la cellule infectée [B 115]. Gratia, Brachet et Jeener, enfin, grâce à des méthodes histochimiques, histoenzymologiques et microchimiques spécifiques, montrent que, chez le ver à soie atteint de la grasserie, il se produit une augmentation du taux des deux acides nucléiques, que les polyèdres des vers malades renferment beaucoup d'acide thymonucléique et seulement des traces d'acide ribonucléique, que les granules extraits des tissus sains sont constitués d'acide ribonucléique, tandis que ceux qui proviennent des tissus de vers gras sont constitués en partie d'acide ribo- et en partie d'acide thymonucléique [B 112, B 113, 59]. Ces faits sont en bon accord avec les observations antérieures de Gratia et Paillot [B 101, B 102, 49, 50] : l'introduction, chez le ver à soie, du virus de la grasserie, particule exogène autonome, caractérisée par son acide thymonucléique, aboutit non seulement à la reproduction de ce virus sous forme de granules et polyèdres spécifiques renfermant ce même constituant, mais aussi à la stimulation d'une biosynthèse d'acide ribonucléique animal, sous la forme de granules normaux, associée d'ailleurs à l'hypertrophie des cellules infectées.

A la fin de la guerre, Gratia fait un examen des faits, anciens et récents, dont il faut tenir compte pour accepter ou rejeter une théorie de

la nature des bactériophages et des virus [60]. Lorsque, trois ans plus tard, il remaniera son chapitre : *Nature des ultravirus*, pour la seconde édition du traité : *Les ultravirus des maladies humaines* [72], il ne fera qu'amplifier cette discussion, sans y rien ajouter d'essentiel et sans en modifier les conclusions. Il convient donc d'analyser soigneusement ce travail de 1945 qui constitue son ultime message sur la nature des virus.

Il constate, tout d'abord, qu'il n'est plus possible d'opposer les bactériophages aux virus, comme d'aucuns le firent naguère. Trop d'identités se sont révélées entre le comportement des bactériophages et celui des ultravirus pour qu'on puisse mettre en doute que les premiers sont d'authentiques virus spécifiques de cellules bactériennes. Mais il souligne que l'inclusion du bactériophage parmi les virus ne résout pas le problème de sa nature. Elle le déplace, tout simplement, et l'élargit en mettant en cause la nature des virus eux-mêmes.

Peut-on considérer ceux-ci, ainsi qu'on le fit, au moins implicitement, lorsqu'on découvrit les premiers virus des maladies animales, comme des microorganismes de taille tout particulièrement réduite, de constitution simplifiée, représentant l'état le plus caractéristique d'un parasitisme absolument obligatoire ? Oui, répond Gratia. Que les virus soient des particules parasites, étrangères à la cellule-hôte où elles se reproduisent, est à présent incontestablement établi par l'épidémiologie, la sérologie et la biochimie. Leur autonomie est attestée non seulement par la constance de leur spécificité antigénique, mais par celle de leur morphologie et de leur action pathogène éventuelle. Certains virus produisent même des enzymes qui n'existent pas dans la cellule non infectée. Quant au fait que certains d'entre eux peuvent être obtenus sous la forme de cristaux, doit-il nous étonner davantage que l'existence de chaînettes de streptocoques, de tétrades ou de sarcines ?

La théorie endogène peut-elle donc être écartée sans aucune réticence ? Non, répond Gratia, car il reste que les relations entre virus et cellule-hôte sont bien plus étroites que celles observées dans d'autres exemples de parasitisme intracellulaire. La similitude entre la production par une bactérie, d'un phage d'une part, d'un antibiotique comme le principe V ou d'un enzyme comme la gélatinase d'autre part, ne peut être niée. Et enfin, l'analyse des cellules normales par centrifugation fractionnée ne montre-t-elle pas l'existence de particules morphologiquement bien semblables à celles qui, par leur spécificité antigénique et leur composition chimique, caractérisent les cellules infectées de virus ?

Devra-t-il donc renoncer, une fois pour toutes, à atteindre ce « havre de la certitude » [45] que la théorie exogène avait paru lui assurer quelques années plus tôt ? Non, répond Gratia, car, ainsi que nous le pensions déjà en 1926 [30], les théories exogènes et endogènes

ne sont nullement inconciliables. C'est à tort que nous nous sommes enfermés dans un dilemme sans issue, par excès de respect pour des théories dont l'éclat et la fécondité ne doivent cependant pas nous faire méconnaître qu'elles peuvent avoir des limites : la théorie cellulaire de Théodore Schwann et la théorie des germes de Louis Pasteur. Les virus ne sont pas des cellules, mais des entités biologiques infracellulaires, dont les attributs sont tels qu'elles se comportent, sous certains rapports, comme des germes pastoriens exogènes, mais, sous d'autres, comme des organelles endogènes de la cellule infectée. Cette conception endo-exogène des virus, pressentie en 1926, développée en 1945, s'accorde remarquablement avec l'interprétation qui connaît aujourd'hui la faveur générale. Le virus-parasite ou virion, élément exogène, une fois dans la cellule-hôte s'intègre intimement à elle et devient le virus-organelle, porteur d'une « information » qui oblige la cellule infectée à exécuter certaines réactions biochimiques, aboutissant, notamment, à la biosynthèse du parasite lui-même, processus endogène, certes, mais contrôlé néanmoins par un génome dominant étranger.

Déjà au troisième congrès international de microbiologie, tenu à New York en 1939, on avait pu prendre conscience d'un intérêt grandissant pour les manifestations d'antagonisme microbien. Si le programme n'annonçait que deux communications dans ce domaine<sup>(37, 38)</sup>, dans les coulisses, cependant, on parlait vaguement d'une « resuscitation », à Oxford, de la pénicilline et des merveilles qu'elle faisait chez les animaux expérimentalement infectés. Le développement de cette substance, puis de la streptomycine, pendant les années de guerre, ne devait être qu'un prélude à celui de bien d'autres antibiotiques. Avec la libération, ce sont toutes ces connaissances nouvelles, accumulées en quelques années grâce à un effort de collaboration internationale sans précédent, qui sont brusquement mises à la disposition des microbiologistes belges. Il est tout naturel que, devant l'importance prise par ce chapitre de la microbiologie dont il a écrit quelques-unes des premières lignes, Gratia souhaite dès lors orienter son activité vers les antibiotiques. Bientôt d'ailleurs, les circonstances vont faire de ce désir une véritable obligation. En effet, sur proposition du D<sup>r</sup> Marteaux, ministre de la santé publique, le gouvernement décide de créer un Centre de recherches pour la pénicilline et les autres antibiotiques<sup>(39)</sup>. Les travaux de Gratia le

---

(37) R. J. DUBOS, *3rd Intern. Congr. Microbiol.*, New York, 1939 ; *Abs. Commun.*, 70.

(38) M. WELSCH, *3rd Intern. Congr. Microbiol.*, New York, 1939, *Abs. Commun.*, 70.

(39) L'auteur de cette notice, affecté pendant la guerre au Service de santé des Forces armées belges de Grande-Bretagne, fut consulté à diverses reprises

désignent tout naturellement pour organiser ce Centre et présider à ses destinées. En dépit des difficultés sans nombre qu'il pressent, en dépit du surcroît de travail que cette mission va lui causer, il n'hésite pas à l'accepter, désireux, avant tout, de doter son pays et son Université d'un instrument de travail moderne, capable de donner un nouvel essor aux recherches dans tous les domaines de la microbiologie générale et appliquée<sup>(40)</sup>, poussé sans doute aussi par son amitié pour ceux qui doivent devenir ses collaborateurs dans cette entreprise, les professeurs M. Florquin et V. Desreux et nous-même, dont les activités scientifiques seraient ainsi favorisées. Il devient président du comité de gestion du Centre qui, fonctionnant effectivement depuis 1945, ne fut toutefois créé, c'est-à-dire doté de personnel et d'équipement, qu'en 1947<sup>(41)</sup>. Cette même année, l'Institut des fermentations de Gand décerne à André Gratia le grade de docteur *honoris causa*.

Depuis 1945, par suite de la création d'une licence en sciences biochimiques, Gratia était chargé d'un enseignement élémentaire de microbiologie à la Faculté des sciences. Il espérait en faire le point de départ d'un développement de cette discipline, en tant que science naturelle indépendante et fondamentale, en dehors des préoccupations qui doivent normalement orienter les recherches et l'enseignement dans une Faculté de médecine<sup>(42)</sup>. Il se heurta, malheureusement, à une incompréhension quasi totale... qui survit d'ailleurs largement encore en dépit de la place considérable qu'à l'étranger, la microbiologie générale s'est taillée parmi les disciplines biologiques de base.

A partir de 1944, ce domaine de l'antibiose, où le bactériophage l'a mené à deux reprises déjà dans le passé, Gratia va donc s'y consacrer en ordre principal. Dans quelques articles, destinés au public cultivé mais non spécialisé, il retrace l'histoire des antibiotiques et situe sa contribution personnelle, sans fausse modestie comme sans emphase déplacée,

---

par les autorités responsables de la santé publique sur des problèmes relatifs aux antibiotiques. Il eut ainsi l'occasion d'attirer leur attention, et particulièrement celle du D<sup>r</sup> Marteaux, sur les travaux de pionnier d'A. Gratia et sur la nécessité de disposer d'un équipement pour la culture en grand des microorganismes si l'on voulait effectuer des recherches valables dans ce domaine.

<sup>(40)</sup> Interview du professeur S. A. Waksman, de Sir Howard Florey, du D<sup>r</sup> E. B. Chain et de M. J. Tréfouel sur le C.R.P.A. *Rev. méd. Liège*, 1947, 2, p. 71.

<sup>(41)</sup> M. WELSCH, in : *Le mouvement scientifique en Belgique*. Ed. par Féd. belge Soc. scient., 1960, 1, p. 17 ; *Chron. O.M.S.*, 1956, 19, p. 162.

<sup>(42)</sup> Rappelons ici que le D<sup>r</sup> O. Gosselin fréquenta le service de bactériologie pendant plusieurs années pour y réaliser, sous la direction de Gratia, une partie importante des recherches qui devaient le mener, en 1945, à l'agrégation de l'enseignement supérieur.

mais dans un souci d'équilibre et de respect de la vérité [62, 71, 75, 76], supputant parfois les perspectives d'avenir [66] et soulignant, à l'occasion, les ressources qu'une organisation judicieuse permettrait de trouver au Congo<sup>(43)</sup> pour développer les recherches dans ce domaine comme dans celui des virus [68]. Dans ces mises au point, il cite abondamment ses collaborateurs dont jamais, comme il arrive parfois, il n'a accaparé à son profit, ou sous-estimé les efforts et l'apport personnel. Nous ne pouvons résister à la tentation de citer ici cette phrase extraite d'une lettre qu'il adressait le 26 juillet 1942, à Jules Bordet : « Quand je vois mes jeunes élèves... reprendre mes problèmes, faire mieux que moi et, à l'occasion, même corriger mon erreur, j'éprouve une joie profonde. »

En novembre 1946, le voici chargé d'une mission délicate : celle de superviser et de coordonner les premières recherches cliniques entreprises en Belgique avec une quantité nécessairement très limitée de streptomycine. Ce médicament, en effet, est mis à la disposition du gouvernement belge par celui des Etats-Unis, mais à la condition expresse qu'il soit utilisé de façon rationnelle et sous contrôle technique compétent. Pour répondre à ces impératifs, Gratia propose d'utiliser la streptomycine pour la thérapeutique de la seule méningite tuberculeuse, affection jusqu'alors toujours mortelle, et de centraliser les malades dans un unique centre de traitement, le Service de médecine infantile de l'Hôpital Saint-Pierre à Bruxelles (professeur R. Dubois) avec contrôle bactériologique par le laboratoire clinique de ce même hôpital (Dr R. Linz). L'expérience ainsi réalisée, après adoption des idées directrices par le ministre de la santé publique, fut une incontestable réussite [67, 75]. Elle put, un an plus tard, être étendue à d'autres centres universitaires [70, 73, 74]. Mais je puis attester, pour l'avoir vécue avec lui, que si Gratia accomplit cette mission avec une compétence et un succès qui n'eurent d'égal que son dévouement, ce fut au prix de bien des efforts, hélas nécessaires pour surmonter des difficultés et des tracasseries sans nombre.

Comme il se doit, c'est de front aussi, au laboratoire, qu'il aborde directement les problèmes de l'antibiose. Tout d'abord [B 111], il rappelle qu'une mince feuille de cellophane permet de séparer certains antibiotiques des germes qui les ont produits [B 41, 30] et, inversement, il adapte sa technique de préparation du bactériophage concentré par

---

(43) Gratia s'intéressait beaucoup aux problèmes médicaux du Congo, en particulier depuis que son élève, R. Vanbreuseghem (actuellement professeur ordinaire à l'U.L.B. et à l'Institut de médecine tropicale d'Anvers) y poursuivait sa carrière. Il avait notamment suivi avec intérêt les travaux du Dr Neujean et, à maintes reprises, lui avait prodigué ses conseils jusqu'au moment où il subit les épreuves de l'agrégation de l'enseignement supérieur (1950).

culture sur cellophane [56] à la récolte de certains antibiotiques qui, comme les bactériolysines des actinomycètes [B 46], ne traversent pas ce matériau.

Constatant ensuite que l'ensemencement simultané sur gélose de germes antagonistes et de microbes sensibles ne donne pas toujours, comme dans le cas de l'isoantagonisme des *B. coli* [B 41, 30], des images bien nettes de colonies actives centrées par une zone d'inhibition (antagonisme simultané), il met au point plusieurs procédés ingénieux de cultures successives en double couche [B 118, 63], permettant de réaliser l'isolement de germes antagonistes à partir de leur habitat naturel en leur donnant l'opportunité de se développer et de produire éventuellement leur antibiotique avant introduction des microbes sensibles qui doivent révéler leur présence (antagonisme différé). Il confiera à l'un de ses élèves-assistants, Y. Bounameaux<sup>(44)</sup>, le soin de rechercher par ces techniques des germes staphylolytiques et staphylostatiques, travail qui, après sa mort, sera poursuivi et terminé sous notre direction<sup>(45)</sup>.

Gratia, Fredericq et Thibaut, étudiant les activités antagonistes, depuis longtemps connues, de nombreuses souches du genre *Bacillus*, montrent que les microorganismes actifs se distinguent les uns des autres par leur spectre d'action [B 117]. Gratia et Thibaut, s'attachant ensuite plus particulièrement aux *Bacillus* qui empêchent le développement du bacille de la diphtérie, observent qu'ils se différencient les uns des autres par la cinétique de production en gélose de l'agent antibiotique, diffusible et relativement thermorésistant, responsable de leur activité [65]. Jeune assistant, E. Nihoul<sup>(46)</sup> isole un *Bacillus* qui, chose peu fréquente, produit un antibiotique spécifiquement actif contre les bactéries Gram-positives. Il se révélera être une polymyxine. Peu après, Gratia éprouvera une légitime fierté lorsque l'Université de Gand manifestera le désir de s'attacher un microbiologiste formé à son école et son plaisir sera grand lorsque, la candidature de Nihoul ayant été agréée, il verra celui-ci s'orienter vers la virologie.

Sur le conseil de A. Gratia, A. Oth, attaché au service du professeur Desreux, met au point une méthode pour déterminer la constante de diffusion d'un antibiotique en gélose au moyen du procédé classique de Heatley qui mesure l'activité bactériostatique<sup>(47)</sup>. De même, L. Swerts<sup>(48)</sup> entreprendra des recherches en vue d'élucider la signifi-

---

<sup>(44)</sup> Aujourd'hui professeur ordinaire à l'Université d'Elisabethville.

<sup>(45)</sup> Y. BOUNAMEAUX, *C. R. Soc. biol.*, 1953, 147, p. 716.

<sup>(46)</sup> E. NIHOUL, *C. R. Soc. biol.*, 1948, 142, pp. 562, 1070 ; 143, p. 995.

<sup>(47)</sup> A. OTH, *Bull. Soc. chim. belges*, 1949, 58, p. 377.

<sup>(48)</sup> Devenu un des léprologues réputés du Congo et chargé de la léproserie de Pawa, il fut assassiné lors des troubles de 1964.

tion du halo qui se forme parfois, en gélose microbienne, autour des colonies de *Streptomyces* bactériolytiques. Dans ce dernier cas, cependant, Gratia, ayant constaté que nous avions abordé ce même problème de notre côté, nous confia aussitôt la direction du travail de Swerts<sup>(49)</sup>.

Mais c'est en retournant au phénomène d'antagonisme entre bacilles du côlon, découvert en 1925 [B 41, 30], que Gratia devait largement ouvrir un chapitre tout neuf dans le champ de l'antibiose. Gratia et Fredericq [B 116] constatent que l'antagonisme manifesté par le *coli* V pour le *coli*  $\phi$ , loin d'être un phénomène exceptionnel, est, au contraire, très répandu chez les entérobactériacées. Ils proposent la dénomination colicine pour l'agent antibiotique responsable de ce genre d'antagonisme à spécificité assez étroite. Ils établissent ensuite l'existence de plusieurs colicines [64] — dont le principe V original n'est qu'un exemple particulier — sur la base de leur spectre d'activité et de divers autres critères auxquels Gratia et M<sup>me</sup> Betz-Bareau [B 120] ajouteront, peu après, la sensibilité à la trypsine. Avec une série de collaborateurs qui, outre Fredericq, sont Ed. Weerts, M<sup>me</sup> Betz-Bareau et E. Joiris, Gratia améliore encore ses techniques d'isolement de germes antagonistes pour les adapter à la recherche de germes producteurs de colicines dans les fèces animales et humaines, normales et pathologiques [B 119, B 123, 69, 77]. Ainsi fut-il établi que des bacilles du côlon antagonistes du *coli*  $\phi$  peuvent être mis en évidence dans les fèces de cheval, porc, poule et vache, mais non de lapin, cobaye ou souris. On les trouve dans tous les échantillons de fèces humaines normales examinées, et ce à partir du moment où le nouveau-né a reçu son premier repas. Leur abondance est toutefois très variable d'un individu à l'autre, et, chez un même sujet, d'un jour à l'autre. Elle semble diminuer fortement en cas d'affection intestinale. Mais cette réduction numérique est plus apparente que réelle, car elle semble bien résulter, indirectement, d'une augmentation de la fréquence, dans ces conditions, des germes protéolytiques destructeurs de la colicine choisie pour faire les observations. Lorsqu'on recherche les *coli* antagonistes de *Salmonella schottmuelleri*, et non plus du *coli*  $\phi$ , on constate que leur abondance n'est pas moindre chez les sujets atteints de fièvre paratyphoïde B que chez les sujets normaux. Bien au contraire, les antagonistes spécifiques sont même souvent plus nombreux durant les 3<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> semaines de la maladie, plus longtemps encore chez les sujets qui restent porteurs de germes, observation qui suggère qu'ils jouent vraisemblablement un rôle *in vivo*.

Antibiotiques nés de ses recherches sur le bactériophage, les colicines devaient ramener Gratia, pour la dernière fois, à ce qui, toute sa

---

(49) L. SWERTS, *Rev. belge pathol. méd. expér.*, 1949, 19, p. 214.

vie, avait été son sujet d'étude de prédilection. Les observations de Fredericq, montrant qu'un mutant résistant à plusieurs colicines était simultanément résistant à certains bactériophages<sup>(50)</sup>, et celles de P. Bordet, montrant qu'un mutant résistant à un bactériophage déterminé était aussi résistant au principe V<sup>(51)</sup>, amènent Fredericq et Gratia à rechercher si cette résistance croisée est un phénomène exceptionnel et fortuit ou, au contraire, une éventualité fréquente et régulière. Ils découvrent ainsi que la résistance à la colicine K s'accompagne toujours d'une résistance concomitante à un groupe de phages déterminés, parmi lesquels T 6, tandis que la résistance à la colicine E est constamment associée à la résistance à un groupe d'autres phages [B 124, 78]. Ces observations, mettant en évidence la parenté, sinon l'identité, des récepteurs bactériens qui assurent la sensibilité aux bactériophages et aux colicines, soulevaient la question des relations existant entre ces antibiotiques et les phages.

Tandis qu'il dirige, en y participant activement, les travaux que nous venons de passer en revue, Gratia s'intéresse aussi aux recherches qui sont simultanément entreprises par ses disciples les plus chevronnés et leurs collaborateurs, dans l'indépendance qu'il leur avait accordée. Se déroulant dans les trois départements dont il assume la haute direction : laboratoire universitaire, service provincial, centre des antibiotiques, elles continuent et élargissent, aujourd'hui encore, son œuvre personnelle dans laquelle elles plongent une bonne partie de leurs racines. Elles conduisent sous ses yeux deux de ses élèves à l'agrégation de l'enseignement supérieur et elles lui permettent d'assister aux premiers pas prometteurs de plusieurs jeunes chercheurs, parmi lesquels nous retiendrons plus particulièrement A. Castermans<sup>(52)</sup> et J. Salmon<sup>(53)</sup>, aujourd'hui chargés de cours associés.

On conçoit aisément qu'une activité aussi débordante que celle que nous avons rappelée avait pour inévitable rançon des périodes de fatigue exigeant quelques moments de repos et de calme. Progressivement, le besoin de quiétude se fit plus fréquent et la durée du repos nécessaire plus longue. Ceci n'était pas sans nous étonner chez un homme qui, bien que soumis à un incessant surmenage, avait supporté, bien plus sereinement que d'autres, les rigueurs de l'occupation, l'énervement des bombardements par V 1 et les angoisses de l'offensive des Ardennes. C'est au moment où il arrivait à Nyon pour s'y astreindre à une cure de

---

<sup>(50)</sup> P. FREDERICQ, *Schweiz. Zeitsch. Pathol. Bakteriolog.*, 1946, 9, p. 385.

<sup>(51)</sup> P. BORDET, *Rev. immunol.*, 1947, 2, p. 325.

<sup>(52)</sup> A. CASTERMANS, *Rev. belge pathol. méd. expér.*, 1956, 25, p. 5.

<sup>(53)</sup> M. WELSCH et J. SALMON, *Ann. Inst. Pasteur*, 1950, 79, p. 802 ; J. SALMON, *Rev. belge pathol. méd. expér.*, 1957, 26, p. 191.

repos que, sans signe prémonitoire, sans que rien ait pu faire soupçonner une altération grave de sa santé, il succomba brusquement, le 6 octobre 1950. L'annonce de ce décès brutal provoqua la stupeur et la consternation à l'Université, car cette fin prématurée, douleur infinie pour les siens et pour ses amis, était aussi une irréparable perte pour ses collaborateurs et pour la science.

Les distinctions honorifiques n'avaient pas plu sur Gratia : chevalier de l'ordre de Léopold en 1934, officier de l'ordre de la Couronne en 1940 et de l'ordre de Léopold en 1946. Toutefois, lors de ses obsèques, parmi les fleurs amoncelées, une couronne se remarquait particulièrement dont le ruban portait ce seul mot : Elisabeth. C'était un ultime hommage de Sa Majesté la Reine au médecin auxiliaire de 1914 devenu savant de réputation internationale.

Nous avons dit ailleurs<sup>(54)</sup> comment nous est apparu le Professeur, le Patron, l'Homme et l'Ami au cours d'une association de plus de quinze années. Orateur prestigieux, il savait ordonner une leçon puis en faire l'exposé de manière à retenir l'attention sans défaillance de tous ses auditeurs. C'était un « enseigneur » hors pair. Attaché à ses disciples, il les entourait de la plus constante sollicitude, se montrant pour eux le patron idéal avec tout ce que ce terme comporte, dans son acception originale, d'autorité bienveillante, de discrète protection, d'agissante sympathie. Homme cultivé, au goût sûr et d'une haute intelligence, il était droit, sincère, exubérant à ses heures, parfois même sarcastique, mais dans le fond très sensible. C'était un homme dont la compagnie était toujours agréable, dont l'amitié était infiniment précieuse. Quinze années se sont écoulées depuis sa disparition, mais son souvenir persiste bien vivant dans nos cœurs.

Au cours d'une carrière trop brève au regard de ce qu'elle eût pu et dû être, Gratia laisse une œuvre considérable : d'ingénieuses techniques originales qui ont passé dans le patrimoine commun des microbiologistes, d'innombrables faits solidement établis, une Ecole florissante. Quant à ceux de ses travaux que le temps a marqués de son aile, en cette époque où les observations scientifiques se multiplient à une allure sans précédent, faisant se succéder sans cesse interprétations et théories nouvelles, ils restent, pour une large part, dans une perspective historique, comme des jalons importants et nécessaires dans l'évolution de nos connaissances et de nos conceptions.

S'il nous fallait, en terminant, définir la qualité qui, à nos yeux, a joué le rôle essentiel pour assurer le développement de l'œuvre d'André Gratia, nous dirions volontiers que c'est sa combativité. Quoi

---

<sup>(54)</sup> M. WELSCH, *Rev. méd. Liège*, 1950, 5, p. 735.

qu'on puisse penser de la pénétrante analyse de J. Pelseneer pour qui « celui qui se livre en créateur à l'activité scientifique... est animé d'un esprit d'opposition, de hargne à l'endroit de ses prédécesseurs, auxquels il signifie un complet refus d'acceptation » <sup>(55)</sup>, il est certain qu'une telle activité implique une lutte constante. Lutte avec la matière inerte qu'il faut ployer à ses exigences lorsqu'on invente une technique. Lutte avec l'être vivant qu'il faut contraindre à livrer son secret lorsqu'on l'enferme dans les conditions anormales d'une expérience biologique. Lutte avec le collègue incrédule qu'il faut contraindre à accepter la vérité lorsqu'on croit l'avoir découverte. Lutte avec les pouvoirs dispensateurs de crédits et de personnel auxquels il faut arracher les indispensables moyens de travail lorsqu'on veut sortir des chemins battus. Lutte avec soi-même, enfin et surtout, pour ne pas abandonner tous ces combats lorsque survient le découragement.

Or, Gratia, lui aussi, aurait pu écrire ces lignes : « ... le combat est signe de vitalité pour qui y prend goût. Combattre pour une idée, combattre pour un sentiment, pour une passion, pour une folie, mais croire en quelque chose et combattre, voilà la vie. Qui ne sent pas la nécessité du combat, ne vit pas, mais végète » <sup>(56)</sup>.

M. WELSCH.

#### PUBLICATIONS

Cette liste complète celle qui a été antérieurement publiée dans *Liber memorialis. L'Université de Liège de 1867 à 1935*. Duculot, Gembloux, 1936, t. III, pp. 367-372. La même présentation est adoptée et la numérotation des travaux est continue pour les deux listes.

##### I. Notes publiées dans les *Comptes rendus de la Société de biologie*

1936, t. CXXII

- 78 Des relations numériques entre bactéries lysogènes et particules de bactériophages, pp. 812-813.
- 79 Virus des plantes et hérédité, pp. 814-815 (avec P. Manil).

1936, t. CXXIII

- 80 Influence de divers facteurs sur la teneur en bactériophage libre des cultures de *Bacillus megatherium* lysogène, pp. 322-325.

<sup>(55)</sup> J. PELSENEER, *Rev. Univ. Bruxelles*, 1952, n° 2/3.

<sup>(56)</sup> P. ISTRATI, *Mes départs*, N.R.F., Paris, 1928, p. 81.

- 81 Perte et récupération de la propriété « carrier » de virus X chez la pomme de terre, pp. 325-326 (avec P. Manil).
- 82 Analyse et synthèse du pouvoir lysogène chez le *Bacillus megatherium*, pp. 506-508.
- 83 Pourquoi le virus de la mosaïque du tabac et le virus X de la pomme de terre ne passent-ils pas à la descendance par les graines ? pp. 509-510 (avec P. Manil).
- 84 Dissociation du bactériophage du *Bacillus megatherium* lysogène 899 en deux variétés distinctes, pp. 1018-1020.
- 85 Mutation d'un bactériophage du *Bacillus megatherium*. Considérations sur le pouvoir lysogène et sur l'épidémiologie, pp. 1253-1255.

## 1937, t. CXXIV

- 86 La neutralisation des variétés T et C du bactériophage du *B. megatherium* lysogène 899 par le sérum anti-bactériophage homologue ou hétérologue. Absence de neutralisation par le sérum anti-*megatherium* avec ou sans alexine, pp. 577-578.

## 1937, t. CXXV

- 87 Mise au point, pour les usages biologiques, de l'ultracentrifugeur à air comprimé de Henriot et Huguenard, pp. 371-375.
- 88 Suite de la mise au point, pour les usages biologiques, de l'ultracentrifugeur à air comprimé de Henriot et Huguenard, pp. 1057-1058.

## 1937, t. CXXVI

- 89 Transmission du virus de la mosaïque ordinaire du tabac à l'orobanche, plante parasite dépourvue de chlorophylle, pp. 67-69 (avec P. Manil).
- 90 Le phénomène du halo et la synergie des bactériophages, pp. 418-420.
- 91 De l'ultracentrifugation des bactériophages, pp. 421-422.
- 92 De l'ultracentrifugation des virus des plantes, pp. 423-425 (avec P. Manil).
- 93 L'ultracentrifugation des sérums hémolytiques (agglutinines, sensibilisatrices, alexine). pp. 900-903 (avec L. Goreczky).
- 94 Ultracentrifugation et cristallisation d'un mélange de virus de la mosaïque du tabac et de bactériophage, pp. 903-906 (avec P. Manil).
- 95 Comparaison entre la reproduction en série des bactériophages et virus des plantes et l'activation en série du fibrin-ferment, pp. 906-908 (avec P. Fredericq).
- 96 Ultracentrifugation de quelques agents bactéricides du sérum normal de lapin, pp. 1252-1254 (avec L. Goreczky).

## 1938, t. CXXVII

- 97 De l'ultracentrifugation du virus de la vaccine cultivé *in vitro*, pp. 123-125 (avec H. Plotz).
- 98 Résistance des bactériophages à l'acidité, pp. 349-350.
- 99 Ultracentrifugation de la staphylotoxine, pp. 350-352 (avec P. Nélis).
- 100 L'ultracentrifugation du sérum antistaphylococcique, pp. 840-841 (avec P. Nélis).

## 1938, t. CXXVIII

- 101 Application de l'ultracentrifugation à l'isolement du virus de la grasseur des vers à soie, pp. 1178-1180 (avec A. Paillot).

1938, t. CXXIX

- 102 Etude sérologique du virus de la grasserie des vers à soie, pp. 507-509 (avec A. Paillot).

1939, t. CXXXII

- 103 Fixation minime d'un bactériophage sur une souche sensible de *B. Castellani* avec extension illimitée des taches de lyse et forte concentration de ce bactériophage, pp. 59-61.  
104 Action inhibitrice des électrolytes sur la fixation des bactériophages par les bactéries sensibles, pp. 62-64.  
105 Tentatives de libération du bactériophage lié aux corps microbiens, pp. 330-333 (avec M. Welsch).

1940, t. CXXXIII

- 106 Toxicité des ions alcalins Na et K à l'égard de certains bactériophages, pp. 443-444.  
107 Action antagoniste des ions alcalino-terreux Ca, Mg, Ba et Sr sur la toxicité des ions alcalins Na et K à l'égard de certains bactériophages, pp. 445-447.  
108 De l'action antagoniste du calcium contre la toxicité exercée par le potassium sur un bactériophage du bacille megatherium, pp. 702-703.

1942 (*Acta biologica belgica*, t. II)

- 109 Influences diverses des hydrates de carbone sur l'extension de la lyse produite par certains bactériophages faisant des taches envahissantes, pp. 312-315.  
110 Action stimulante des bactériophages sur les activités microbiennes, pp. 315-320.

1944, t. CXXXVIII

- 111 Application de la culture sur cellophane à l'étude et à la production des antagonismes microbiens, pp. 893-894.

1945, t. CXXXIX

- 112 Etude histochimique des acides nucléiques au cours de la grasserie du ver à soie, pp. 72-75 (avec J. Brachet et R. Jeener).  
113 Teneur en acides nucléiques des granules extraits par ultracentrifugation des tissus de vers à soie normaux et de vers à soie atteints de la grasserie, pp. 76-77 (avec R. Jeener et J. Brachet).  
114 L'action des nucléases sur le virus de la mosaïque du tabac et les bactériophages, pp. 196-198 (avec R. Jeener, J. Brachet et P. Manil).

1946, t. CXL

- 115 La nature chimique des corps de Guarnieri, pp. 670-671 (avec J. Brachet).  
116 Diversité des souches antibiotiques de *B. coli* et étendue variable de leur champ d'action, pp. 1032-1033 (avec P. Fredericq).  
117 Recherches sur les propriétés antibiotiques des germes du genre *Bacillus*, pp. 1035-1037 (avec J. Thibaut et P. Fredericq).  
118 Techniques sélectives pour la recherche systématique des germes antibiotiques, pp. 1053-1055.  
119 Présence générale de *B. coli* producteurs de colicines dans les selles de l'homme normal, pp. 1246-1248 (avec E. Weerts).  
120 La pluralité des colicines et leur sensibilité variable à la trypsine et aux protéases microbiennes, pp. 1248-1251 (avec M<sup>me</sup> Betz-Bareau).

1949, t. CXLIII

- 121 Action stimulante de certains bactériophages sur la fermentation du lactose par diverses entérobactériacées, pp. 111-113 (avec P. Fredericq).
- 122 Nature des bactériophages stimulant la fermentation du lactose par *Shigella sonnei*, pp. 113-115 (avec P. Fredericq).
- 123 Recherche des germes producteurs de colicines dans les selles de malades atteints de fièvre paratyphoïde B, pp. 556-559 (avec P. Fredericq, E. Joiris et M<sup>me</sup> Betz-Barreau).
- 124 Résistance croisée à certaines colicines et à certains bactériophages, pp. 560-563 (avec P. Fredericq).

## II. Communications et mémoires

publiés dans d'autres revues que les *Comptes rendus de la Société de biologie*

- 36 Variations du *B. coli* et hétérogénéité des principes lytiques correspondants. *Ann. Inst. Pasteur*, 1933, 50, pp. 306-310.
- 37 Leçon inaugurale du cours de bactériologie. *Liège médical*, n° 6, 4 février 1934.
- 38 La centrifugation des bactériophages. *Bull. Soc. chim. biol.*, 1936, 18, pp. 208-212.
- 39 Bactériophage et virus des plantes. *Echo Vétér.*, février 1936, pp. 31-43.
- 40 La libération du bactériophage contenu dans les bactéries dites « lysogènes ». *Ann. Inst. Pasteur*, 1936, 56, pp. 307-315.
- 41 Des relations numériques entre bactéries lysogènes et particules de bactériophage. *Ann. Inst. Pasteur*, 1936, 57, pp. 652-676.
- 42 Phénomène d'Arthus au catgut. Cause insoupçonnée d'adhérences post-opératoires. *J. Chirurgie*, 1938, 51, pp. 43-68 (avec O. Gilson).
- 43 Action of high pressures on plant viruses. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1938, 38, pp. 248-251 (avec J. Basset, M. Machebeuf et P. Manil).
- 44 Das Ultrazentrifugieren der Immunkörper und der normalen bakteriziden Stoffe. *Z. Imm.*, 1938, 93, pp. 18-26 (avec L. Goreczky).
- 45 Le problème des ultravirus. *Premier Congr. intern. microbiol. de langue franç.*, Paris, 1938, C. R., pp. 92-99.
- 46 Nature des ultravirus, dans : *Les ultravirus des maladies humaines* (C. Levaditi et P. Lépine, éd.), Maloine, Paris, 1938, 1, pp. 109-157.
- 47 Adaptation du centrifugeur à grandes vitesses de Henriot-Huguenard aux recherches biologiques. *Bull. Acad. roy. méd. Belg.*, 1939, 4, pp. 19-35.
- 48 Recherches sur les virus des plantes. *Arch. ges. Virusf.*, 1939, 1, pp. 21-45 (avec P. Manil).
- 49 Essai d'isolement du virus de la grasserie des vers à soie par l'ultracentrifugation. *Arch. ges. Virusf.*, 1939, 1, pp. 120-129 (avec A. Paillot).
- 50 Etude sérologique du virus de la grasserie des vers à soie isolé par ultracentrifugation. *Arch. ges. Virusf.*, 1939, 1, pp. 130-139 (avec A. Paillot).
- 51 Comparative studies on ultracentrifugation and serological reactions of bacteriophages, plant viruses and insect viruses. *3rd Intern. Congr. Microbiol.*, New York, *Abs. Comm.*, 1939, 84.
- 52 Variations of *B. coli* in relation with bacterial inhibitory agents. *3rd Intern. Congr. Microbiol.*, New York, *Abs. Comm.*, 1939, 276.
- 53 Relation of a recent trip to the United States. *Bull. Alumni*, 1940, 11, pp. 188-200.
- 54 Action des électrolytes sur les bactériophages et sur leur fixation par les bactéries sensibles. *Bull. Acad. roy. méd. Belg.*, 1940, 5, pp. 232-244.

- 55 La notion de la pluralité des bactériophages ; ses origines et ses conséquences. *Bull. Acad. roy. méd. Belg.*, 1942, 7, pp. 348-364.
- 56 Recherches sur la concentration et la purification des bactériophages. *Arch. ges. Virusf.*, 1942, 2, pp. 325-344.
- 57 La recherche du B. diphtérique dans les cas aigus et chez les porteurs de germes. *Bull. Acad. roy. méd. Belg.*, 1943, 8, pp. 587-600.
- 58 Le microscope électronique et les bactériophages. *Bull. Acad. roy. méd. Belg.*, 1943, 8, pp. 607-616.
- 59 Etude histochimique et microchimique des acides nucléiques au cours de la grasseur du ver à soie. *Bull. Acad. roy. méd. Belg.*, 1945, 10, pp. 72-81 (avec J. Brachet et R. Jeener).
- 60 La conception endo-exogène des virus et des bactériophages et la théorie intracellulaire de la vie. *Bull. Acad. roy. méd. Belg.*, 1945, 10, pp. 139-148.
- 61 Projet pour l'amélioration du recrutement du personnel scientifique de nos Universités. *Bull. Alumni*, juillet 1946, pp. 462-477.
- 62 I. Remise du diplôme de Docteur *honoris causa* de l'Université de Liège à Sir Alexander Fleming, le 30 novembre 1945. II. Remise du diplôme de docteur *honoris causa* de l'Université de Liège à Sir Howard Florey, au Dr Ernst Chain et au professeur Selman Waksman, le 2 octobre 1946. *Rev. méd. Liège*, 1945, 2, pp. 65-68, 68-70.
- 63 Techniques sélectives pour la recherche systématique dans la nature de micro-organismes doués, soit de propriétés antibiotiques, soit de propriétés antibactériophages, soit de propriétés antagonistes des antibiotiques. *Bull. Soc. chim. biol.*, 1947, 29, pp. 352-354.
- 64 Pluralité et complexité des colicines. *Bull. Soc. chim. biol.*, 1947, 29, pp. 354-356 (avec P. Fredericq).
- 65 Les agents antibiotiques des microbes du genre *Bacillus*. *Bull. Soc. chim. biol.*, 1947, 29, pp. 356-357 (avec J. Thibaut).
- 66 L'avenir des antibiotiques. *Congrès du centenaire de l'A.M.Lg.*, sous-section : Chimie organique, Liège, 1947, pp. 61-71.
- 67 L'application de la streptomycine en Belgique. *Bull. Acad. roy. méd. Belg.*, 1947, 12, pp. 175-184.
- 68 De l'opportunité de promouvoir au Congo belge les recherches sur les ultravirus ainsi que la « prospection antibiotique ». *Ann. Soc. belge méd. trop.*, décembre 1947.
- 69 Distribution of colicin-producing bacteria in human and animal faeces. *4th Intern. Congr. Microbiol.*, Copenhagen, 1947, *Rep. Proc.*, Rosenkilde et Bager, Copenhagen, 1949, pp. 141-142 (avec E. Joiris et E. Weerts).
- 70 Discussion de la lecture sur « La streptomycine dans la méningite tuberculeuse et dans la tuberculose miliaire aiguë » faite le 17 juillet 1948 à l'Académie de médecine par M. le professeur F. Van Goidsenhoven. *Bull. Acad. roy. méd. Belg.*, 1948, 13, pp. 312-313.
- 71 *Les antibiotiques autres que la pénicilline*, Masson, Paris ; Desoer, Liège, 1 vol., 105 pages, 1948.
- 72 Nature des ultravirus, dans : *Les ultravirus des maladies humaines* (C. Levaditi et P. Lépine, éd.), 2<sup>e</sup> édition. Maloine, Paris, 1, pp. 111-185.
- 73 Conférence interuniversitaire de la streptomycine. Allocution du professeur Gratia, président. *Rev. méd. Liège*, 1949, 4, pp. 1-2.
- 74 Leçons à tirer de la conférence interuniversitaire sur le traitement par la streptomycine des méningites tuberculeuses et de la granulie. *Rev. méd. Liège*, 1949, 4, pp. 48-51.
- 75 L'expérience belge de la streptomycine. *J. méd. Leysin*, 1949, n° 1.

- 76 Les travaux belges qui ont précédé la mise en pratique de la pénicilline et de la streptomycine. *Arch. méd. belg.*, 1950, pp. 12-17.
- 77 La technique de la « double couche » de gélose et la distribution des germes producteurs de colicines dans les matières fécales normales et pathologiques de l'homme et des animaux. *Ant. v. Leeuwenhoek*, 1950, 16, pp. 31-37 (avec P. Fredericq, E. Joiris, M. Betz-Bareau et E. Weerts).
- 78 Rapports entre colicines et bactériophages du groupe T1-T7. *Ant. v. Leeuwenhoek*, 1950, 16, pp. 119-121 (avec P. Fredericq).
- 79 Actions stimulantes spécifiques de certains bactériophages sur les activités microbiennes. *Ann. Inst. Pasteur*, 1950, 79, pp. 612-627 (avec P. Fredericq).